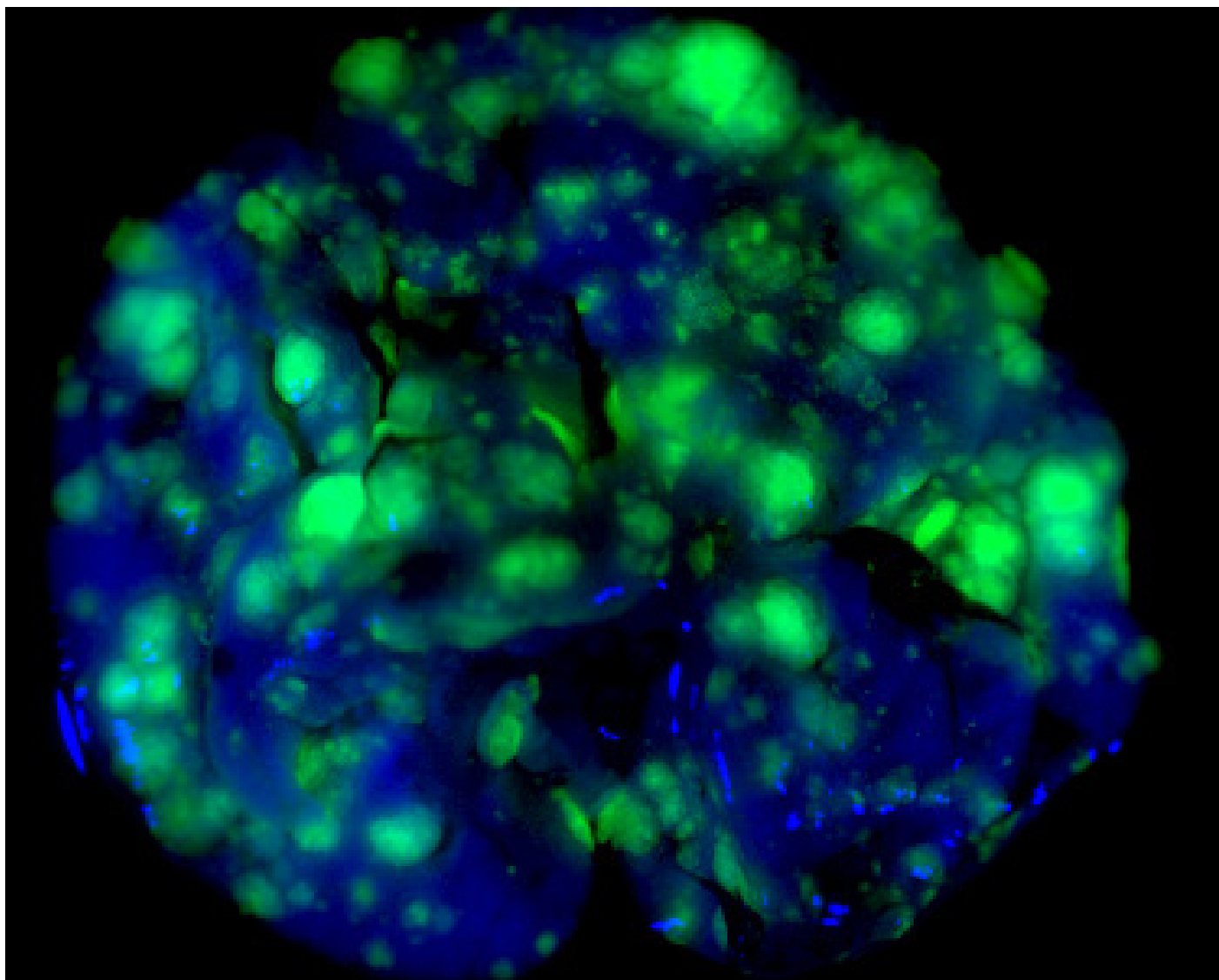


Genética Médica News

<http://revistageneticamedica.com/>

Volumen 2 Número 22 21 Abril 2015



En este número:

- Identificación de microRNAs reguladores de la metástasis en melanoma
- Mutaciones en el gen MDH2 causan feocromocitoma/paraganglioma hereditario
- ¿Cuántos pacientes se podrían beneficiar de terapias de precisión contra el cáncer?
- Tras la revolución de la edición del genoma, llega la del epigenoma
- Evaluación del análisis de ADN libre fetal para la detección de trisomías

Y mucho más...

Genética Médica News

ISSN 2386-5113

Universitat de València
Departamento de Genética
c/Doctor Moliner 50
Burjassot (Valencia)
ESPAÑA

Visita nuestra web:

www.revistageneticamedica.com

Oficina Editorial:

redaccion@medigene.es

Publicidad:

info@medigene.es

Dirección:

Dr. Manuel Pérez Alonso
Universitat de València

Redacción y edición:

Dra. Amparo Tolosa

Publicidad:

Loreto Crespo

Marketing y presencia en Internet:

Vicent Ferrer

Comité Editorial y Científico

Ruben Artero Allepuz

Universitat de València

Mª José Calasanz Abinzano

Universidad de Navarra

Ángel Carracedo

Universidad Santiago de Compostela

Juan Cruz Cigudosa

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

Carmen Espinós Armero

CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)

Manel Esteller

Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL)
Universitat de Barcelona

Xavier Estivill

Centro de Regulación Genómica, Barcelona

Jaime Font de Mora

Instituto de Investigación Sanitaria IIS-La Fe

Javier García Planells

Instituto de Medicina Genómica

José Miguel García Sagredo

Universidad de Alcalá

Roser González

Universitat de Barcelona

Juan de Dios García Díaz

Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Universidad de Alcalá de Henares

Encarnación Guillén Navarro

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
UCAM-Universidad Católica de Murcia.
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)-ISCIII

Adolfo López de Munain Arregui

Hospital Universitario Donostia
Instituto Biodonostia

José Antonio López Guerrero

Fundación del Instituto Valenciano de Oncología (IVO)

Carlos López Otín

Universidad de Oviedo

José Antonio Lorente Acosta

Centro Pfizer-Universidad de Granada- Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO)

Ana Lluch

Hospital Clínico de Valencia Hospital
Universitat de València

Julio César Martín Rodríguez

Iviomics S.L. Instituto Universitario IVI Valencia

Francisco Martínez Castellano

Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

José María Millán

Instituto de Investigación Sanitaria IIS-La Fe
CIBERER-Biobank.
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)

Mª Dolores Moltó

Universitat de València
CIBER de Salud Mental (CIBERSAM)

Lorenzo Montserrat Iglesias

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Health in Code

M. Carolina Ortube

The Jules Stein Eye Institute
University of California Los Angeles (UCLA)

Federico Vicente Pallardó Calatayud

Universitat de València

Antonio Pérez Aytés

Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Luis Pérez Jurado

Universitat Pompeu Fabra, Barcelona

Óscar Puig

Translational Clinical Research Center
Roche, New York

Ramiro Quiroga de la Cruz

Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Feliciano Ramos

Universidad de Zaragoza

Joaquín Rueda Puente

Universidad Miguel Hernández

Eduardo Vilar Sánchez

MD Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU

MedigenePress S.L



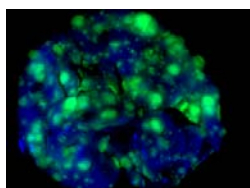
La presente obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.

MedigenePress S.L., sus trabajadores y colaboradores no asumen ninguna responsabilidad derivada del uso incorrecto de la información facilitada en la página web revistageneticamedica.com y en el boletín de noticias Genética Médica News, o de la presencia de errores u omisiones. La mención de cualquier método, terapia, tratamiento o servicio no debe ser considerado una garantía para su utilización. El contenido de Genética Médica News tiene una única finalidad informativa. Determinar el tratamiento adecuado para un paciente es responsabilidad de los médicos y facultativos. El contenido de la publicación Genética Médica News no es, en modo alguno, sustituto del consejo proporcionado por personal profesional de la salud cualificado. MedigenePress S.L. recomienda consultar de forma independiente otras fuentes, así como a otros profesionales antes de confiar en la fiabilidad de un tratamiento.

En este número:

- Identificación de microRNAs reguladores de la metástasis en melanoma 5
- Mutaciones en el gen *MDH2* causan feocromocitoma/paraganglioma hereditario 7
- Rastreo masivo de genes relacionados con las cardiopatías congénitas 9
- ¿Cuántos pacientes se podrían beneficiar de terapias de precisión contra el cáncer? 10
- Tras la revolución de la edición del genoma, llega la del epigenoma 12
- *CTNND2*: nuevo gen implicado en autismo 14
- Evaluación del análisis de ADN libre fetal para la detección de trisomías 15
- Interpretación genética de la relación entre la altura y el riesgo cardiovascular 17
- La expresión materna de un gen influye en el establecimiento de la microbiota intestinal del lactante 19
- Una mayor capacidad para producir nucleótidos prolonga la vida en un modelo de ratón con envejecimiento prematuro 21
- La secuenciación de genomas tumorales puede llevar a tratamientos erróneos si no se compara con la obtenida en células sanas 24
- Influencia genética en la tasa de aneuploidías maternas en embriones 26
- **Noticias Cortas** 29
- **Congresos** 35

En portada:



Efecto de la inhibición de miR-382 en el crecimiento y progresión *in vivo* de injertos de melanoma. Imagen de fluorescencia representativa de un pulmón de ratón invadido por células de melanoma en las que se ha inhibido la expresión de miR-382. Las células en verde son células positivas para GFP (proteína verde fluorescente), indicando la presencia del vector lentiviral que contiene información para inhibir a miR-382. Imagen cortesía de Douglas Hanniford (Departamento de Patología. *NYU Langone Medical Center, New York*).

NORMAS DE PUBLICACIÓN E INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La revista **Genética Médica** acepta artículos enviados para su publicación en las secciones de:

Actualidad y opinión:

- Artículos de opinión/Comentarios/Cartas al director
- Reseñas de investigaciones de los autores

Trabajos de investigación:

- Casos clínicos
- Revisiones

Las normas de publicación en **Genética Médica** siguen las recomendaciones del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) depositadas en <http://www.icmje.org/recommendations/browse/>.

Envío de trabajos

Los manuscritos destinados a su publicación se remitirán por correo electrónico a: redaccion@medigene.com.

Aceptación, revisión y publicación de los trabajos

Sección de actualidad y opinión

Los artículos de la sección de actualidad y opinión no se someten a revisión externa, aunque sí se evaluará por el personal de redacción y dirección su adecuación al estilo y contenido de la revista así como el rigor e interés para el lector. Los artículos serán revisados por la redacción y su aceptación comunicada a los autores. En caso de duda, la aceptación será evaluada por el comité editorial.

Las normas específicas para las reseñas de investigación son las siguientes:

Para enviar **reseñas de investigación** relacionadas con la Genética Médica y Medicina Genómica a **Genética Médica News** los autores deberán enviar un correo electrónico con el artículo en formato Word a la siguiente dirección: redaccion@medigene.es.

Se aceptarán reseñas de artículos ya publicados o en edición avanzada online cuyos autores estén incluidos en la publicación mencionada en la referencia bibliográfica o que formen parte de oficinas de prensa o comunicación de los centros de investigación que participan en la publicación.

El envío de artículos implica la aceptación de su publicación bajo la misma licencia que la *Newsletter*, esto es Licencia *Creative Commons* Reconocimiento 4.0 Internacional.

Normas de edición:

- Formato Word.
- Límite de 7.000 caracteres (incluyendo referencia y fuentes).
- Estructura:
 - Título.
 - Autores y afiliaciones.
 - Cuerpo del artículo incluyendo referencia y fuente.
- Referencia bibliográfica: Formato Pubmed (ver apartado de referencias bibliográficas).
- Fuente (en caso de aparecer la nota informativa en el sitio web del centro de investigación).
- Palabras clave.
- Resumen (hasta 30 palabras).

En el caso de desear incluir una imagen, el formato aceptado será .jpg y los autores deberán indicar que los derechos de la imagen les pertenecen y autorizar la utilización de la imagen por parte de Genética Médica News.

Las normas específicas para los **artículos de opinión** son las siguientes:

- Formato Word.
- Límite de 7.000 caracteres (incluyendo referencia y fuentes).
- Estructura:
 - Título.
 - Autores y afiliaciones.
 - Cuerpo del artículo incluyendo referencia y fuente.
- Referencias bibliográficas, si fuera necesario (ver el formato en la sección correspondiente).
- Fuente, en caso necesario.
- Palabras clave.

Trabajos de investigación

La aceptación o no de los artículos de investigación será evaluada inicialmente por el equipo editorial y en caso de cumplir los requisitos de publicación se iniciará el proceso de revisión, con el envío de los originales a dos revisores cualificados, de forma ciega. En caso necesario se establecerá contacto con los autores, para comunicar los comentarios de los revisores, y para correcciones o revisiones. Los evaluadores podrán aprobar el artículo, solicitar modificaciones que requieran de nueva revisión o rechazar el artículo. En el caso de que uno de los revisores apruebe el artículo y otro lo rechace se solicitará la revisión de un tercero.

Normas de edición para los **casos clínicos** (artículos de correlación genotipo/fenotipo o de caracterización genética de pacientes):

- Formato Word.
- Límite de 20.000 caracteres, incluyendo bibliografía, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.
- Estructura:
 - Título.
 - Información de los autores (incluyendo nombre, afiliación y contacto).
 - Palabras clave.
 - Resumen (hasta 300 palabras).
 - Cuerpo del artículo estructurado de manera lógica, incluyendo referencias y fuentes.

■ Las citas bibliográficas se incluirán dentro del texto siguiendo el sistema Harvard. Ejemplo: (García, 2014).

- Agradecimientos (opcional)
- Patrocinios o becas, cuando sea necesario.
- Referencias bibliográficas tras el texto principal del artículo, bajo el epígrafe "Referencias" en el formato requerido (ver apartado de referencias bibliográficas).
- Gráficas o imágenes, y el texto adjunto al final del documento.

Normas de edición para las **revisiones** (artículos en los que se revisa el estado actual de temas relacionados con la genética médica):

- Formato Word.
- Límite de 40.000 caracteres, incluyendo bibliografía, resumen, tablas, pies de figuras y anexos.
- Estructura:
 - Título.
 - Información de los autores (incluyendo nombre, afiliación y contacto).
 - Palabras clave.
 - Resumen (hasta 400 palabras).
 - Cuerpo del artículo estructurado de manera lógica, incluyendo referencias y fuentes.
- Las citas bibliográficas se incluirán dentro del texto siguiendo el sistema Harvard. Ejemplo: (García, 2014).
- Agradecimientos (opcional).
- Patrocinios o becas, cuando sea necesario.
- Referencias bibliográficas tras el texto principal del artículo, bajo el epígrafe "Referencias" en el formato requerido (ver apartado de referencias bibliográficas).
- Gráficas o imágenes, y el texto adjunto al final del documento.

En el caso de incluir imágenes, éstas se presentarán aparte, de forma numerada y con su correspondiente título y leyenda. Los formatos aceptados serán jpg o tiff. Así mismo, el envío de imágenes o ilustraciones conlleva el compromiso por parte de los autores de poseer los derechos de reproducción de las mismas o en caso alternativo de que el material enviado es libre de derechos.

Para garantizar la revisión ciega el título, la información de los autores y palabras clave irán en la primera página, que será eliminada en el proceso de revisión. Además, el resto del artículo no incluirá ninguna información mediante la cual se pudiera identificar a los autores.

Responsabilidades de los autores

Al enviar un trabajo a esta revista, los autores aceptan:

- Que el artículo es un trabajo original y no ha sido previamente publicado ni enviado a otra publicación simultáneamente.

■ Que todos los autores han contribuido intelectualmente en el trabajo enviado.

■ Que todos los autores han leído y aprobado la versión final.

■ Los términos de la política editorial de **Genética Médica** en lo que se refiere a derechos de autor y editor.

Se entiende que en el caso de las reseñas de investigación, al tratarse de resúmenes de artículos ya publicados en otras revistas, la información no sea original.

Además, los autores harán una declaración de ausencia de conflictos de intereses.

Normas bibliográficas

Referencias bibliográficas en el texto

Dentro del texto principal las referencias bibliográficas se presentarán de modo abreviado siguiendo el sistema Harvard o autor-año, entre paréntesis. Ejemplo: (García, 1978)

Referencias

La información completa (autor, título, año, editorial o publicación, número) de las referencias bibliográficas se mostrará después del texto principal, bajo el epígrafe de "Referencias". En este apartado deben encontrarse todas las referencias bibliográficas incluidas en el texto, del mismo modo que todas las referencias de la lista deben de mencionarse en el texto. Las referencias estarán ordenadas alfabéticamente por autores.

El formato a seguir de las referencias será el siguiente:

- Artículos

En los artículos con más de dos autores se mostrará únicamente al primero de ellos, seguido de et al.

Crick FH, et al. Is DNA really a double helix? *J Mol Biol.* 1979 Apr 15;129(3):449-57. doi:10.1016/0022-2836(79)90506-0

- Libros y capítulos de libro

Jorde LB, et al. *Medical Genetics*. Fourth Edition. 2010. Mosby. Philadelphia. ISBN: 978-0-323-05373-0

- Páginas de internet (indicar entre corchetes la fecha de la última visita).

Revista Genética Médica News. URL: <http://revistageneticamedica.com/> [01-01-2015]

- Publicaciones electrónicas o recursos dentro de una página web (indicar entre corchetes, si fuera necesario, la fecha de la última consulta:

Lista de las enfermedades raras por orden alfabético, Informes Periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras, Julio 2014. URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Lista_de_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf

Responsabilidades éticas

Consentimiento informado. Los artículos en los que se lleva a cabo investigación en seres humanos deben regirse por los principios acordados en la Declaración de Helsinki y manifestar en el apartado de métodos que tanto el procedimiento como el consentimiento informado fueron aprobados por el correspondiente Comité de Ética de la institución. Si en algún caso, especialmente en el de los artículos de Caso Clínico, es posible identificar a algún paciente o se desea publicar una fotografía de éste, deberá presentarse el consentimiento informado o, en caso de ser menor, el consentimiento de sus padres o tutores.

Ensayos clínicos. Para publicar manuscritos que incluyan ensayos clínicos deberá enviarse junto con el documento, una copia de la aprobación de las autoridades sanitarias de los países en los que se ha desarrollado la investigación experimental.

Experimentos con animales. En caso de presentar datos de experimentación con animales, deberá facilitarse la declaración del cumplimiento con la normativa europea y española (Real decreto 53/2013 de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia).

Identificación de microRNAs reguladores de la metástasis en melanoma

**Miguel F. Segura^{1,2}, Douglas Hanniford¹, Eva Her-
nando¹**

1- Departamento de Patología. NYU Langone Medical Center, New York.

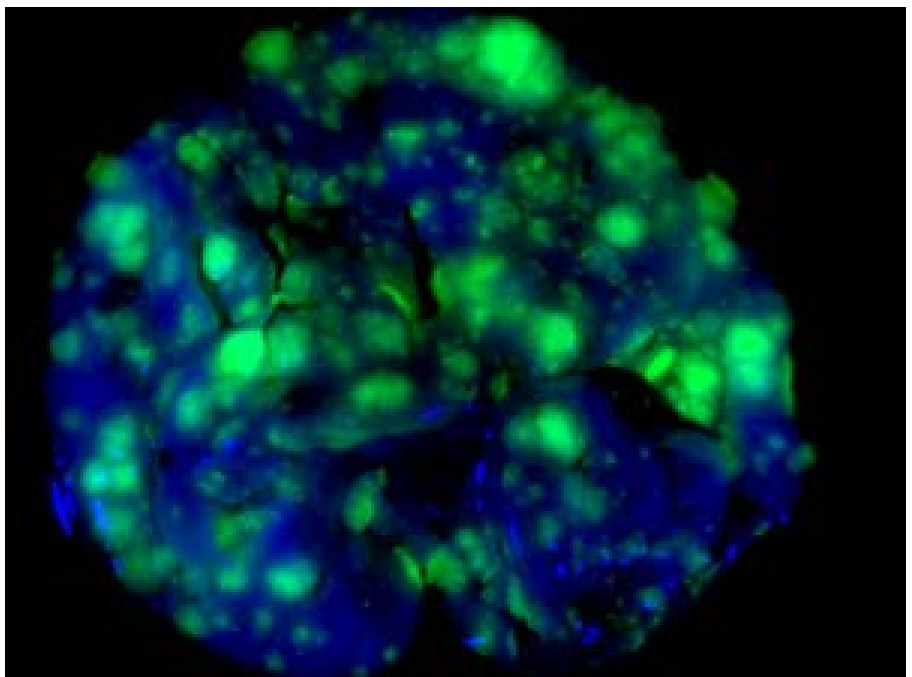
2 - Laboratorio de Investigación Traslacional en Cáncer Pediátrico. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona.

El melanoma es un paradigma de tumor sólido con alta capacidad metastática, incluso desde etapas tempranas del desarrollo del tumor. La mayoría de pacientes con tumores localizados al diagnóstico se curan aplicando sólo la cirugía. Sin embargo, entre un 7 y 30% de pacientes con tumores localizados presentarán recidivas y en última estancia metástasis y fatal desenlace. Para establecer el pronóstico de los tumores primarios de melanoma se tienen en cuenta variables histopatológicas (grosor, índice mitótico, ulceración y presencia de células tumorales en nódulos linfáticos) que, en general, predicen el comporta-

miento de los tumores. Sin embargo, puede ocurrir que dos lesiones histopatológicamente equivalentes tengan una progresión diferente, y que una posteriormente de lugar a metástasis y otra no. Este hecho sugiere que los melanomas histológicamente similares pueden tener diferencias moleculares subyacentes con potencial para inferir capacidad metastática.

Con el objeto de analizar estas posibles diferencias moleculares, investigadores de la *New York University School of Medicine* en un reciente estudio publicado en la revista *JNCI- Journal of National Cancer Institute*, han analizado la expresión de microRNAs (miRNAs) en una amplia cohorte de pacientes con tumores primarios de melanoma con distinto pronóstico. Los miRNAs son ARN de pequeño tamaño, no codificantes, que regulan la expresión de sus genes diana por interacción directa con la zona 3' no traducida (3'UTR, del inglés *Untranslated Region*). Su alta estabilidad en tejidos o fluidos los hace ideales para su uso como biomarcador. Además, el estudio se completa con un análisis funcional de aquellos miR-

Efecto de la inhibición de miR-382 en el crecimiento y progresión *in vivo* de injertos de melanoma. Imagen de fluorescencia representativa de un pulmón de ratón invadido por células de melanoma en las que se ha inhibido la expresión de miR-382. Las células en verde son células positivas para GFP (proteína verde fluorescente), indicando la presencia del vector lentiviral que contiene información para inhibir a miR-382. Imagen cortesía de Douglas Hanniford (Departamento de Patología. NYU Langone Medical Center, New York).



NAs que están diferencialmente expresados en melanomas agresivos comparados con los no agresivos.

Los resultados de este estudio demuestran que la alteración en la expresión de miRNAs específicos en estadios tempranos del melanoma es un evento determinante para su comportamiento metastático. Tras analizar la expresión de miRNAs en más de 200 tumores, se identificó a miR-382 y miR-516b como miRNAs supresores de metástasis en melanoma. La expresión de estos miRNAs es menor en los tumores más agresivos y su baja expresión se asocia con tumores de mayor grosor (más invasivos) y con una menor supervivencia de los pacientes.

Su contribución funcional al proceso metastático se analizó en modelos *in vitro* e *in vivo*. Por un lado, la sobreexpresión de miR-382 redujo la capacidad invasiva de las células así como su capacidad para alterar y remodelar la matriz extracelular. En consonancia con los resultados *in vitro*, la sobreexpresión de miR-382 en un modelo de xenotransplante no alteró la capacidad de crecimiento tumoral; sin embargo, produjo una reducción muy clara en el número de metástasis pulmonares. En cambio, la sobreexpresión de miR-516b afectó tanto a la proliferación como a la capacidad metastática de los tumores. De forma complementaria, la inhibición de la función de miR-382 en modelos celulares poco agresivos, tuvo como consecuencia un aumento en la capacidad invasiva y de formación de metástasis. De estos resultados se puede concluir que la disminución en los niveles de miR-382 es un evento clave en la progresión del melanoma.

Mediante técnicas de análisis transcriptómico, se observó que miR-382 es capaz de regular la expresión de genes relacionados con la migración, adhesión y motilidad celular, procesos estrechamente relacionados con las fases iniciales de la metástasis. Concretamente, se identificó que miR-382 es capaz de regular la expresión de genes directamente implicados con la reorganización del citoesqueleto, como la cortactina (CTTN) y que la inhibición de su expresión produce los mismos cambios fenotípicos que la sobreexpresión de miR-382.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran por primera vez que el análisis de la expresión de miRNAs puede tener valor pronóstico en tumores primarios de melanoma histológicamente idénticos e identifica dos miRNAs (miR-382 y miR-561b) como supresores de la invasión y metástasis en melanoma. Estos resultados contribuyen al conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en las primeras fases de la metástasis y abren la puerta a futuras intervenciones terapéuticas en estadios tempranos de la enfermedad.

Referencia: Hanniford D, et al. *Identification of metastasis-suppressive microRNAs in primary melanoma*. J Natl Cancer Inst. 2015 Feb 12;107(3). doi: 10.1093/jnci/dju494

Mutaciones en el gen *MDH2* causan feocromocitoma/paraganglioma hereditario

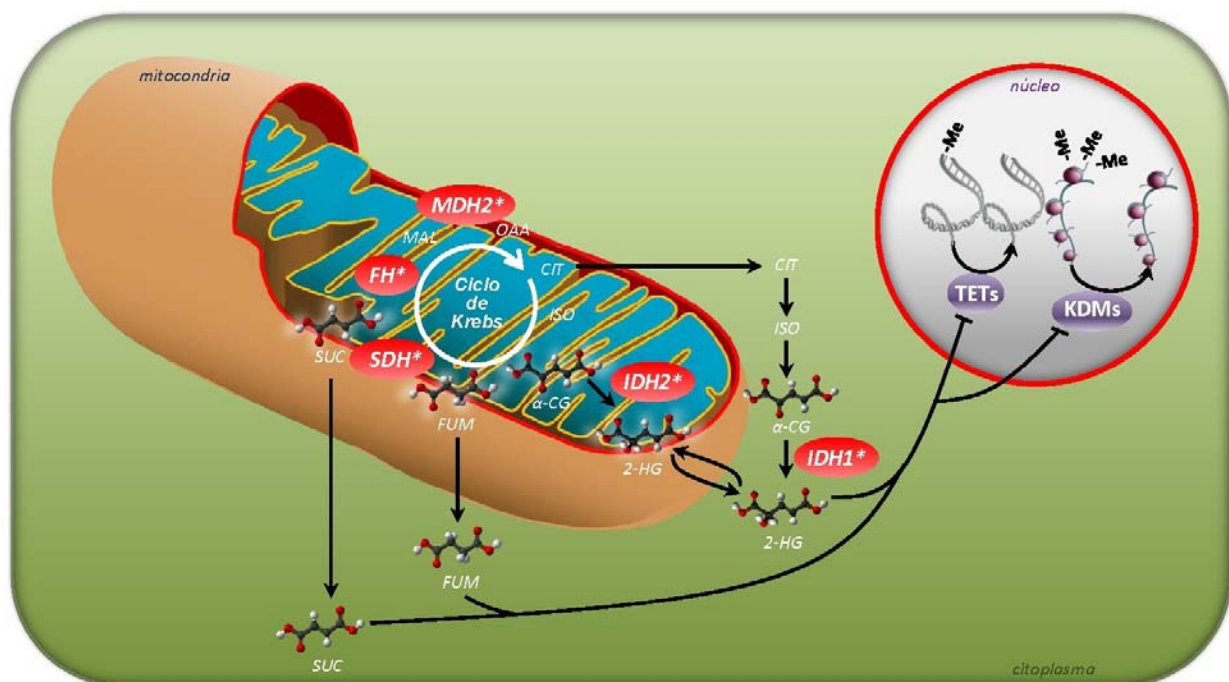
Alberto Cascón y Mercedes Robledo

Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid

A pesar de ser tumores raros, los feocromocitomas y los paragangliomas constituyen el principal nexo de unión entre los síndromes tumorales hereditarios de naturaleza endocrina más importantes. Además, representan un paradigma dentro del cáncer hereditario. Por una parte, tienen el dudoso honor de ser los tumores con mayor componente hereditario conocido (más de un 40% de los pacientes transmite y/o hereda la susceptibilidad a desarrollar estos tumores). Por otro lado, son la principal manifestación de las alteraciones genéticas de SDHD, que pasó a la historia por ser el primer gen metabólico –implicado en el ciclo de Krebs y en la cadena respiratoria– cuyas mutaciones se asociaron con el desarrollo de un cáncer.

Un trabajo publicado por el Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) en la revista *Journal of the National Cancer Institute*, describe la presencia de mutaciones en el gen *MDH2*, que codifica una de las principales enzimas del ciclo de Krebs –la malato deshidrogenasa– en una familia con feocromocitoma/paraganglioma hereditario.

El trabajo, dirigido por los investigadores Mercedes Robledo y Alberto Cascón, se centró en la secuenciación del exoma –la parte “útil” del genoma que codifica las proteínas– de uno de los tumores desarrollados por un paciente con múltiples paragangliomas/feocromocitomas malignos y que no presentaba mutaciones en ninguno de los 11 genes principales de susceptibilidad hereditaria a desarrollar la enfermedad. El análisis y filtrado de las casi 80.000 variantes encontradas en la muestra permitió identificar una mutación en el gen *MDH2*, presente también en el



Las mutaciones (*) en varios genes del ciclo de Krebs (IDH1/2, genes *SDH*, *FH* y ahora *MDH2*) provocan la acumulación de metabolitos estructuralmente similares al α-cetoglutarato (α-CG), un cosustrato fundamental para numerosas dioxigenasas. Estos "oncometabolitos" se comportan como inhibidores competitivos de varias metilasas del ADN (TETs) y de las histonas (KDMs) dando lugar a importantes alteraciones de la expresión génica. Imagen: CNIO.

ADN germinal del paciente, que daba lugar a un transcrito aberrante. La ausencia de proteína y de actividad enzimática malato deshidrogenasa en los tumores del paciente, sugería la pérdida o inactivación somática del alelo normal y el papel supresor tumoral del gen *MDH2*. Por último, la presencia de la mutación en un familiar de primer grado posteriormente diagnosticado con la enfermedad, confirmó el carácter hereditario de la alteración genética encontrada.

A lo largo de los últimos 15 años, se han encontrado mutaciones –germinales o somáticas– en siete genes implicados en el ciclo de Krebs (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *FH* e *IDH1*) en pacientes con feocromocitomas y paragangliomas. La presencia de mutaciones en estos genes metabólicos se ha asociado con la aparición de un perfil de metilación tumoral característico, desencadenado por un silenciamiento global de la transcripción a través de la metilación de islas CpG denominado CIMP (*CpG island methylator phenotype*). Diversos estudios han demostrado que el CIMP se debe al efecto oncogénico, por inhibición de la función de TET y de varias demetilinas de histonas, causado por algunos “oncometabolitos” –succinato, fumarato y 2-hidroxiglutarato– acumulados en los tumores con mutaciones en las mencionadas enzimas del ciclo de Krebs. Los autores del trabajo que ahora se publica demuestran la presencia del mismo perfil CIMP en tumores con mutación en *MDH2*. Además, el silenciamiento del gen *MDH2* en células HeLa daba lugar a la acumulación de varios intermediarios del ciclo de Krebs –fumarato y malato– que se corregía al reintroducir la actividad enzimática malato deshidrogenasa en las células silenciadas.

Entre los genes silenciados en los tumores con mutación en *MDH2* se encontraba *RBP1*, un gen cuya ausencia de expresión ha sido relacionada con la presencia del perfil CIMP causado por mutaciones en los genes *IDH1* e *IDH2* en gliomas. Los científicos del CNIO demuestran no sólo que el silenciamiento del gen *RBP1* en feocromocitomas se debe efectivamente a la hipermetilación de su promotor, sino que la ausencia de expresión de *RBP1* en estos tumores constituye un marcador molecular que permite la

selección de casos candidatos a albergar alteraciones en el ciclo de Krebs. Esto último puede ser fundamental para la identificación de nuevos genes de susceptibilidad hereditaria en una enfermedad tan compleja, genética y clínicamente, como el feocromocitoma/paraganglioma.

En resumen, el hallazgo de mutaciones germinales en el gen *MDH2* en pacientes con feocromocitoma y paraganglioma no sólo añade un nuevo miembro al catálogo de genes implicados en la susceptibilidad hereditaria a desarrollar la enfermedad, sino que vincula de nuevo una alteración del ciclo de Krebs con el desarrollo de cáncer, así como sugiere la priorización del estudio de esta ruta en pacientes con la enfermedad y sin mutaciones en los genes hasta ahora conocidos.

Referencia: Cascón A, et al. *Whole-Exome Sequencing Identifies MDH2 as a New Familial Paraganglioma Gene* J Natl Cancer Inst. 2015 Mar 11;107(5). pii: djv053. doi: 10.1093/jnci/djv053.

Fuente: <http://www.cnio.es/es/news/docs/Alberto-Cascon-Mercedes-Robledo-30mar15-es.pdf>

Rastreo masivo de genes relacionados con las cardiopatías congénitas

Las enfermedades cardíacas congénitas, anomalías que afectan al corazón y su funcionamiento, presentes en el momento del nacimiento, provocan más muertes durante el primer año de vida que cualquier otro defecto congénito. En 2009, el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de EE.UU. lanzó un programa de medicina traslacional destinado a identificar los componentes genéticos que intervienen en el desarrollo de las cardiopatías congénitas. Seis años después, los resultados obtenidos apuntan a la participación de diferentes rutas biológicas entre las que destacan aquellas relacionadas con los cilios, estructuras celulares bajo la forma de delgadas protuberancias sobre la superficie de la célula que ejercen funciones diversas. "Este proyecto nos ha dado nueva perspectiva sobre las rutas biológicas implicadas en el desarrollo del corazón," indica Cecilia Lo, directora del proyecto. "Los genes y rutas identificadas en nuestro estudio tendrán importancia clínica para interrogar las causas genéticas de la cardiopatía congénita en los pacientes."

Los investigadores llevaron a cabo un rastreo masivo de mutaciones relacionadas con el desarrollo del corazón en más de 87.000 ratones obtenidos por mutagénesis química. Cada uno de los embriones fue examinado mediante ultrasonidos y en aquellos en los que se detectó una anomalía cardíaca se secuenció el exoma para identificar qué genes estaban afectados. Esta aproximación permitió identificar 61 genes implicados en el desarrollo de anomalías cardíacas, la mayoría de ellos relacionados con la función y estructura de los cilios. Algunos de estos genes ya habían sido considerados como genes candidatos a partir de estudios con pacientes con cardiopatías congénitas. Respaldando los resultados obtenidos en estos trabajos previos, las rutas moleculares obtenidas de la interacción de las proteínas codificadas por los genes identificados en ratón solapaban con aquellas derivadas de los genes candidatos en humanos.

Cecilia Lo ha manifestado la sorpresa del equipo al

encontrar que muchos de los genes identificados en ratón estaban relacionados con los cilios o la señalización celular dependiente de ellos. "Estos resultados sugieren que los cilios juegan un papel central en el desarrollo del corazón, incluyendo la formación de la asimetría izquierdo-derecha del sistema cardiovascular, el cual es crítico para la oxigenación eficiente de la sangre," comenta la investigadora.

Tanto la información obtenida como los modelos de ratón generados constituyen un nuevo punto de partida para evaluar los mecanismos moleculares que intervienen en las enfermedades cardíacas congénitas en humanos, especialmente durante el desarrollo fetal, etapa que no había sido analizada en profundidad, en la que la incidencia de las cardiopatías congénitas es mayor.

Referencia: Li Y, et al. *Global genetic analysis in mice unveils central role for cilia in congenital heart disease*. Nature. 2015 Mar 25. doi: 10.1038/nature14269.

Fuente: <http://www.upmc.com/media/NewsReleases/2015/Pages/cilia-congenital-heart-disease.aspx>



Imagen: Darryl Leja, National Human Genome Research Institute (<http://www.genome.gov>).

¿Cuántos pacientes se podrían beneficiar de terapias de precisión contra el cáncer?

Carlota Rubio-Pérez¹, David Tamborero¹, Abel González-Pérez², Nuria López-Bigas^{1,3}

1 - Unidad de Investigación en Informática Biomédica, Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona.

2 - Unidad de Investigación en Informática Biomédica, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Dr. Aiguader 88, Barcelona, Spain, Barcelona.

3 - Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Eo8o1o Barcelona.

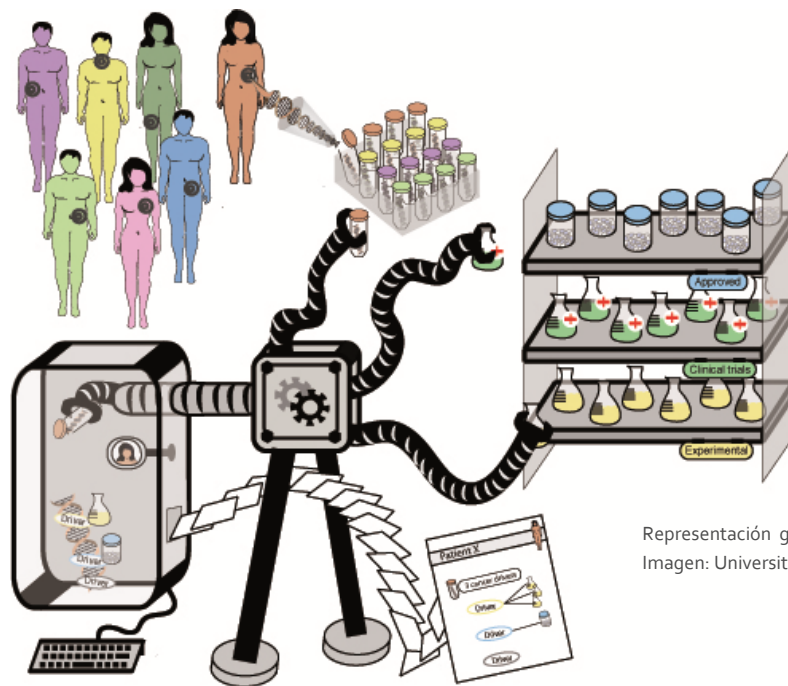
Durante los últimos años, las terapias contra el cáncer han evolucionado para adaptarse mejor a las características específicas de la enfermedad de cada paciente. Esto ha permitido desarrollar tratamientos más eficaces para eliminar las células malignas y con menos efectos secundarios, en lo que se conoce como la medicina personalizada del cáncer. Sin embargo, a pesar de los buenos resultados que estas terapias dirigidas están obteniendo en casos concretos – como el conocido Trastuzumab (Herceptin) para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo – su aplicabilidad en un espectro clínico más amplio de pacientes es todavía escaso.

Recientemente nuestro grupo ha publicado en la revista *Cancer Cell* un artículo co-supervisado por Núria López-Bigas, investigadora ICREA en el Programa de Investigación en Informática Biomédica (GRIB) de la Universidad Pompeu Fabra y el Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (UPF-IMIM) y Abel Gonzalez-Perez, investigador Ramón y Cajal del mismo programa. En dicho artículo se explora la aplicabilidad teórica de las terapias dirigidas contra alteraciones específicas de la biología tumoral para fármacos ya aprobados (por la FDA) o en ensayos clínicos o pre-clínicos, para 6792 pacientes de 28 tipos de cáncer diferentes (Rubio-Perez y Tamborero et al., 2015). Metodológicamente, el estudio consta de tres pasos principales:

El primero consiste en identificar aquellos genes responsables de los mecanismos de cada tipo de cáncer, conocidos como los genes driver. Para ello se han elaborado métodos analíticos que explotan el hecho de que el cáncer es un proceso evolutivo, en el cual las alteraciones que dan ventaja selectiva a las células tumorales son seleccionadas positivamente, las drivers. Dichos métodos identifican genes que exhiben señales de selección positiva en su patrón de mutaciones en los pacientes de cada cohorte estudiada. Para completar la lista de genes driver, también se añadieron genes que contribuyen a la tumorigénesis por medio de alteraciones en su número de copias y por fusiones. Toda esta información sobre las alteraciones driver se ha recopilado en una base de datos.

En el segundo paso identificamos las terapias dirigidas que podrían contrarrestar los mecanismos tumorigénicos causados por los drivers identificados en el paso anterior. Entre dichas terapias consideramos aquellas que interactúan con los drivers de forma directa, indirecta o por medio de terapias génicas, sean aprobadas, en ensayos clínicos o en fase pre-clínica. Esta información también se ha recopilado en una base de datos a la que se han añadido datos específicos sobre el uso clínico de cada fármaco (en caso de que aplique), así como cualquier evidencia disponible sobre mecanismos de resistencia primaria. Ambas bases de datos están disponibles para el mundo académico en <http://www.intogen.org/downloads>.

Por último, conectamos la información generada en las dos bases de datos mencionadas anteriormente para cada individuo de la cohorte de pacientes recopilada. En otras palabras, dada la lista de alteraciones genómicas de cada paciente, seleccionamos las que afectan a genes drivers de cáncer y identificamos las terapias que pueden ser efectivas para tratarlas en cada caso. Dicho proceso es lo que hemos llamado “prescripción de fármacos *in silico*”.



Representación gráfica del proceso de prescripción de fármacos *in silico*.
Imagen: Universitat Pompeu Fabra.

Tras aplicar dicho procedimiento a la cohorte de casi siete mil pacientes, hemos constatado que sólo una fracción muy pequeña (alrededor de un 6%) se podrían beneficiar de terapias dirigidas aprobadas siguiendo sus indicaciones clínicas, que representan los relativamente escasos ejemplos en los que las terapias dirigidas ya están en uso clínico en la actualidad. Sin embargo, al añadir opciones de reposicionamiento de fármacos ya aprobados -usar fármacos aprobados para un aplicación distinta de la que consta en su prospecto; por ejemplo usar Trastuzumab para otro tipo de cáncer distinto a mama- aumentaría la fracción de pacientes que se beneficiarán de terapias aprobadas a un 40%. Este resultado es importante, ya que re-posicionar fármacos aprobados permite utilizar agentes con un perfil de uso conocido (por ejemplo, datos sobre su toxicidad), pudiendo centrarse la investigación clínica en su efectividad para el nuevo uso, reduciendo así el tiempo para la aprobación de dicho uso. Por otra parte, considerar las terapias que están en fases de desarrollo clínico aumentaría la fracción de pacientes potencialmente tratables hasta un 73%. Finalmente, también hemos aportado una lista de 80 genes drivers de cáncer para los que en la actualidad no se dispone de ninguna terapia en vías de desarrollo clínico o aprobado, pero para los que se podrían desarrollar fármacos capaces de tratarlos dadas sus características moleculares.

Es importante destacar que estas cifras representan el margen máximo de la aplicabilidad de las terapias dirigidas de cáncer actualmente disponibles, y que el potencial de cualquiera de estas predicciones debe confirmarse con nuevos estudios. Uno de los resultados más importantes de nuestro trabajo consiste en poner a disposición de la comunidad científica datos que sean de utilidad para impulsar el avance de la medicina personalizada para el cáncer. La base de datos de drivers de cáncer y la de terapias para dichos genes podrían guiar nuevos ensayos clínicos centrados en el re-posicionamiento de fármacos aprobados. La lista de 80 potenciales candidatos para el diseño de terapias anti-cáncer constituye un punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos. Finalmente, la metodología utilizada para realizar el presente estudio – la prescripción de fármacos *in silico*– es una primera iniciativa en el desarrollo de metodologías para el soporte en la investigación clínica oncológica.

Referencia: Rubio-Pérez C y Tamborero D., et al. *In Silico Prescription of Anticancer Drugs to Cohorts of 28 Tumor Types Reveals Targeting Opportunities*. Cancer Cell. 2015 Mar 9. doi:10.1016/j.ccell.2015.02.007

Tras la revolución de la edición del genoma, llega la del epigenoma

La capacidad actual para modificar el material genético ha dado un salto cualitativo importante al pasar de poder editar de forma específica la secuencia del ADN – uno de los principales avances de la ingeniería genética de los últimos tiempos – a la posibilidad de alterar el epigenoma, esto es el conjunto de cambios o marcas funcionales en el genoma (como la metilación del ADN o las modificaciones bioquímicas de las proteínas histonas que empaquetan el ADN) que no están producidos por cambios en la secuencia básica de nucleótidos.

El salto tecnológico ha sido posible gracias a la introducción de algunas modificaciones en el conocido sistema CRISPR-Cas9, desarrollado durante los últimos años y pieza clave para introducir cambios en el genoma de una célula o tejido de forma específica. El sistema CRISPR-Cas9 original (*Clustered, Regularly Interspaced, Short Palindromic Repeat-Cas9*) permite localizar una región específica del genoma en función de su secuencia y cortar la molécula de ADN en una posición exacta: un ARN guía marca la posición y la enzima nucleasa, Cas9, corta el ADN. En un trabajo pionero para la ingeniería molecular, un equipo de investigadores de la Universidad Duke, en EE.UU., ha adaptado este sistema para, en lugar de cortar el ADN, alterar su empaquetamiento en regiones reguladoras concretas del genoma y de este modo controlar la expresión génica.

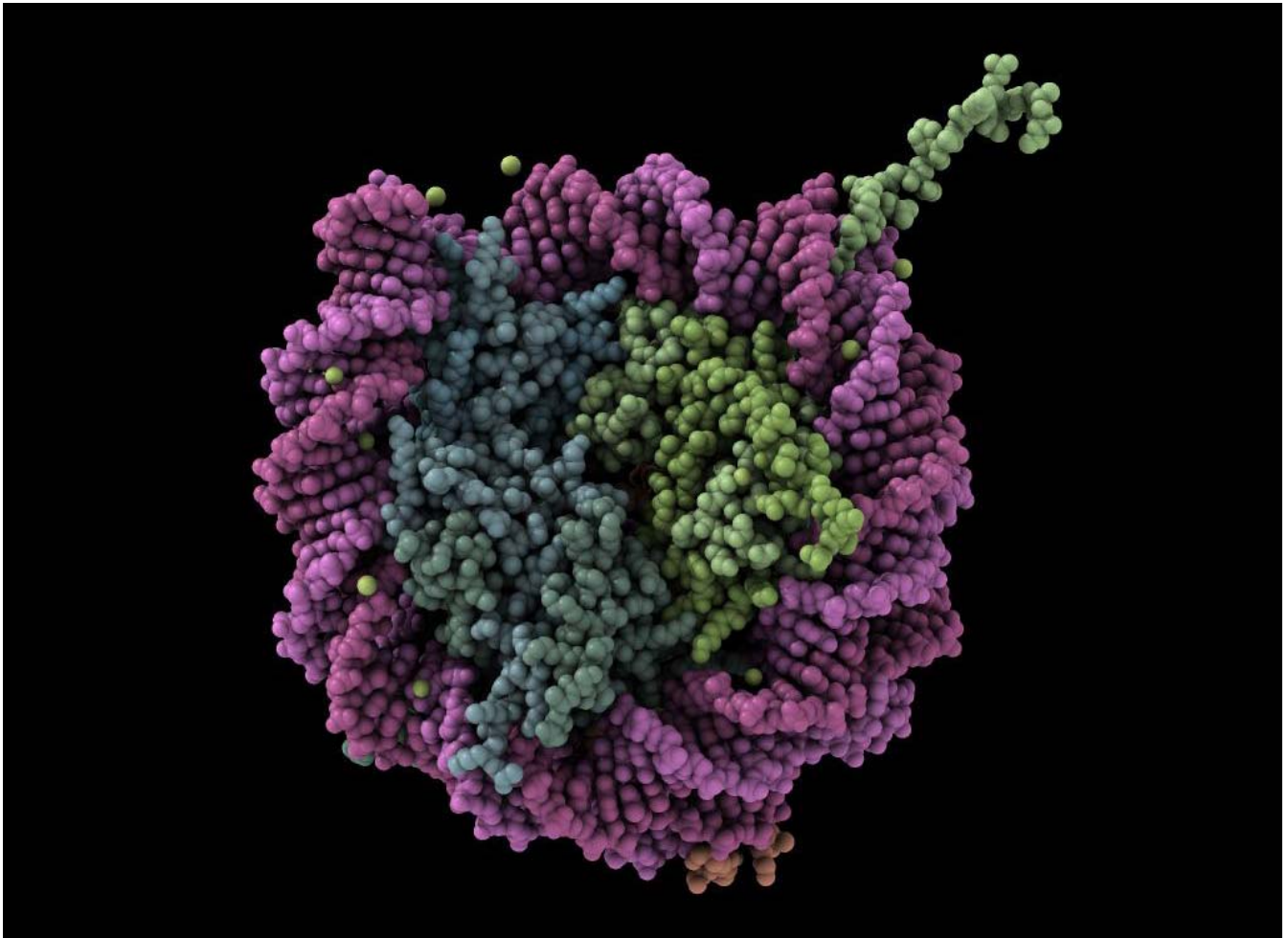
El trabajo, publicado en *Nature Biotechnology*, ha sido fruto del esfuerzo combinado de dos grupos de investigación: el dirigido por Timothy Reddy, experto en el análisis de regiones reguladoras del genoma del Departamento de Bioestadística y Bioinformática de la Universidad Duke y el liderado por Charles Gersbach, profesor de Ingeniería Biomédica en la misma universidad y especialista en la tecnología CRISPR.

Los investigadores hipotetizaron que inactivando la nucleasa Cas9 y fusionándola a un dominio proteico de acetiltransferasa se podría programar el sistema

CRISPR para, una vez localizada la región del genoma de interés mediante el ARN guía, modificar la accesibilidad de la maquinaria celular al ADN y con ello alterar la expresión de los genes regulados por dicha región específica. Esto se debe a que la actividad acetiltransferasa se encarga de introducir una de las principales marcas epigenéticas sobre las histonas, proteínas alrededor de las que se empaqueta el ADN. Utilizando esta aproximación, el equipo demostró que se podían activar tanto regiones promotoras, localizadas cercanas a los genes que controlan, como regiones enhancer o potenciadoras que ejercen su control de la expresión génica desde cualquier parte del genoma.

El potencial de esta nueva herramienta es muy elevado, ya que permitirá por primera vez evaluar la actividad de las regiones potenciadoras de forma individual. En la actualidad ya existen fármacos epigenéticos que alteran la conformación de la cromatina a lo largo del genoma y que pueden alterar la actividad de las regiones potenciadoras. Con el nuevo sistema CRISPR modificado será posible estudiar el efecto de regiones concretas, tanto en condiciones normales o en situaciones patológicas.

“Algunas enfermedades genéticas son directas – si tienes una mutación en un gen particular entonces tienes la enfermedad,” indica Isaac Hilton, primer firmante del trabajo. “Sin embargo muchas enfermedades, como el cáncer, la enfermedad cardiovascular o condiciones neurodegenerativas, tienen un componente genético mucho más complejo. Múltiples variaciones diferentes en la secuencia del genoma pueden afectar al riesgo a la enfermedad, y esta variación genética puede ocurrir en las regiones potenciadoras que Tim Reddy ha identificado, donde pueden cambiar los niveles de expresión génica.” Hilton concluye que con esta tecnología, se podrá explorar exactamente lo que hacen las regiones potenciadoras y como se relaciona con la enfermedad o la res-



La nueva tecnología permite modificar de forma específica las marcas químicas de las histonas, proteínas centrales del nucleosoma, alrededor de las que se empaqueta el ADN (en rosa), alterando la accesibilidad del ADN por parte de la maquinaria de expresión génica. Imagen: Protein Data Base- 1AOI, visualizada con QuteMol (<http://qutemol.sourceforge.net>).

puesta a terapias farmacológicas.

“No sólo se pueden empezar a plantear estas preguntas sino que se podrá utilizar esta técnica para terapia génica, activando genes que se encuentran anormalmente silenciados o controlando las rutas que utilizan las células madre para convertirse en los diferentes tipos celulares,” añade Charles Gersbach.

Los resultados del trabajo llegan después de la publicación de los mapas epigenómicos de referencia de más de 100 tipos celulares y tejidos humanos, así como de los primeros estudios de su aplicación a la investigación biomédica. Existe así un terreno preparado para iniciar la modificación dirigida del epigenoma y su evaluación en diferentes localizaciones y condiciones biológicas. Tras la revolución de la edición del genoma, llega el futuro de la edición del epigenoma.

Referencia: Hilton IB, et al. *Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers*. Nature Biotechnology, April 6, 2015 DOI: 10.1038/nbt.3199

Fuente: <http://www.pratt.duke.edu/news/pulling-strings-our-genomic-puppetmasters>

CTNND2: nuevo gen implicado en autismo

Los análisis o estudios de asociación del genoma completo en los que se compara la variación genética entre pacientes para una determinada patología o rasgo y personas que no la tienen, han aportado hasta la fecha resultados modestos en el caso de los trastornos del espectro autista (TEA): un puñado de genes candidatos en los que la presencia de mutaciones explica alrededor de un 5% de los casos. Un gran avance, pero todavía insuficiente.

En un intento de mejorar la caracterización molecular del autismo, un fenotipo extremadamente complejo con manifestaciones a lo largo de un amplio espectro, investigadores de la Universidad John Hopkins han desarrollado una nueva aproximación para identificar los genes participantes, basada en analizar familias en las que más de una mujer presenta autismo.

Por razones no conocidas, los trastornos del espectro del autismo se presentan de forma más frecuente en hombres que en mujeres. Además, en las mujeres los síntomas suelen ser más graves y los hermanos de las afectadas presentan mayor riesgo a desarrollar autismo que los de los afectados.

Los investigadores hipotetizaron que las mujeres tienen un umbral más elevado que los hombres para tolerar la suma de factores hereditarios que dan lugar a los TEA. De este modo, analizando familias con un elevado riesgo, esto es con dos o más mujeres afectadas por TEA, aumentaría la capacidad para detectar los genes implicados en el trastorno. "En Genética, todos creemos que hay que secuenciar sin fin antes de poder encontrar algo," indica Aravinda Chakravarti, director del trabajo. "Yo creo que a quien se secuencia es igual de importante – si no más – que cuánta gente es secuenciada."

El equipo de Chakravarti analizó los exomas completos de 13 mujeres de familias diferentes con estas características e identificaron 18 genes candidatos, de los que al menos cuatro resultaban particularmen-

te interesantes para ejercer un papel en el autismo: *CYFIP1*, *DLG1*, *PKXNA3* y *CTNND2*.

A continuación, los investigadores evaluaron el papel de uno de ellos, *CTNND2* en su relación con el TEA. En primer lugar, observaron un exceso de variantes deletéreas de pérdida de función de *CTNND2* en mujeres con autismo. Además, encontraron que no sólo la expresión del gen *CTNND2* es elevada en el cerebro fetal, sino que también está correlacionada con otros genes implicados en autismo, así como con genes implicados en remodelación de la cromatina. Por último, los estudios funcionales apuntan a que *CTNND2* es importante para la dinámica del citoesqueleto neuronal y la formación de espinas dendríticas. Aunque las mutaciones en *CTNND2* relacionadas con el autismo son muy raras, la identificación de este gen en relación con el trastorno supone una pieza más en el rompecabezas que supone para los investigadores.

El grupo de Chakravarti investiga ahora las funciones de los otros genes identificados en el estudio y planea utilizar la misma estrategia para ampliar el estudio e incluso aplicarla a otras enfermedades. "Hemos demostrado que incluso para enfermedades genéticamente complicadas, las familias que tienen una presentación extrema son muy informativas para identificar los genes responsables y sus funciones," afirma Chakravarti.

Referencia: Turner TN, et al. *Loss of δ -catenin function in severe autism*. Nature. 2015 Mar 25. doi: 10.1038/nature14186.

Fuente: <http://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/>

Evaluación del análisis de ADN libre fetal para la detección de trisomías

El análisis de ADN libre fetal a partir de plasma materno se basa en la presencia, en una muy pequeña proporción, de ADN fetal en el torrente sanguíneo de la madre. En el laboratorio, este ADN es amplificado junto con el materno y en función de la cantidad relativa del ADN de cada cromosoma se puede estimar si existe una alteración en el número de cromosomas del feto, como por ejemplo una trisomía del cromosoma 21, responsable del Síndrome de Down.

Diferentes estudios han estimado que el análisis del ADN libre fetal presente en el plasma materno eleva la tasa de detección de una trisomía del cromosoma 21 durante el embarazo hasta un valor de 99%, al tiempo que disminuye la tasa de falsos positivos al 0.1%. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios están basados en mujeres seleccionadas debido a su riesgo elevado a presentar alteraciones cromosómicas, por lo que los valores podrían no representar los de la población general.

Con el objetivo de resolver posibles discrepancias y determinar la sensibilidad y especificidad a nivel global del análisis de ADN fetal en sangre materna frente a los métodos estándar de detección de trisomías, un proyecto liderado por la Universidad de California San Francisco ha analizado a más de 15.000 embarazadas y comparado los datos obtenidos por ambos métodos.

Los resultados, recientemente publicados en el *New England Journal of Medicine*, muestran que el análisis de ADN libre fetal a partir de sangre materna obtenida en el primer trimestre del embarazo identificó correctamente los 38 casos de Síndrome de Down ocurridos (los cuales fueron confirmados posteriormente). Frente a este resultado, los métodos estándar basados en la identificación de hormonas y proteínas asociadas a defectos cromosómicos detectaron 30. Los investigadores destacan el hecho de que mientras que el análisis de ADN dio lugar a únicamente 9 falsos positivos, en el caso de los métodos estándar, el número aumentaba drásticamente a 854.

La trisomía del cromosoma 21, responsable del Síndrome de Down, es la más frecuente de las alteraciones en el número de cromosomas, aunque no la única. El equipo de investigadores evaluó también la capacidad del análisis de ADN libre fetal para detectar trisomías en los cromosomas 18 y 13, responsables de los síndromes de Edwards y Patau respectivamente. En ambos casos el análisis de ADN libre fetal mejoró los resultados obtenidos por los métodos estándar, aunque su precisión no era tan elevada como en el caso de la trisomía 21.

Las conclusiones del trabajo muestran que el análisis de ADN libre fetal en sangre materna tiene un mejor rendimiento para el rastreo de alteraciones cromosómicas durante el primer trimestre que otras técnicas estándar en población general. La previsión es que las pruebas basadas en el ADN libre fetal, al tener un menor número de falsos positivos, reducirán el número de pruebas invasivas necesarias para confirmar los resultados, así como los riesgos asociados a ellas. No obstante, los investigadores indican que antes de implementar este tipo de análisis en los rastreos prenatales rutinarios habrá que considerar los procedimientos exactos a seguir y sus costes, y resaltan la importancia de explicar a los pacientes las opciones disponibles de análisis genéticos, sus limitaciones y beneficios. “Los proveedores necesitan estar en sintonía con las preferencias de los pacientes y aconsejarles sobre las diferencias en las opciones de rastreo prenatal o pruebas de diagnóstico,” indica Mary Norton, directora del proyecto. “Aquellas mujeres que optan por las pruebas de ADN libre fetal deberían ser informadas de que es muy preciso para el síndrome de Down, pero se centra en un pequeño número de anomalías cromosómicas y no proporciona la amplia evaluación disponible mediante otras aproximaciones.” Norton añade que el consejo genético debería también incluir información sobre los riesgos asociados a las pruebas fallidas (el estudio reveló un elevado número de aneuploidías en las mujeres cu-

yas muestras de plasma resultaron no aptas para analizar el ADN fetal) y a las ventajas e inconvenientes de decidirse por pruebas invasivas si no se obtienen resultados.

Los resultados obtenidos del análisis de ADN fetal libre en plasma materno son altamente precisos pero no son definitivos. El ADN fetal libre en el plasma materno proviene del componente fetal de la placenta. En paralelo al estudio de Norton, dos trabajos publicados en la misma revista, muestran cómo el análisis de ADN libre en plasma materno puede detectar la presencia de mosaicismo en la placenta y reorganizaciones cromosómicas maternas dando lugar a resultados discordantes. Por lo tanto, a pesar de su elevada especificidad y sensibilidad, se sigue manteniendo la necesidad de confirmar los resultados positivos para alteraciones cromosómicas mediante otras aproximaciones.

Referencias:

Norton ME, et al. *Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy*. N Engl J Med. 2015 Apr 1. doi: 10.1056/NEJMoA1407349

Cheung SW, et al. *Accurate Description of DNA-Based Noninvasive Prenatal Screening*. N Engl J Med. 2015 Apr 1. doi: 10.1056/NEJMc1412222

Snyder MW, et al. *Copy-Number Variation and False Positive Prenatal Aneuploidy Screening Results*. N Engl J Med. 2015 Apr 1. doi: 10.1056/NEJMoA1408408

Fuente: <https://www.ucsf.edu/news/2015/03/124336/blood-test-trumps-accuracy-standard-screening-detecting-down-syndrome-early>

instituto de medicina genómica
imegen

Diagnóstico Genético
Tu laboratorio de referencia

El Instituto de Medicina Genómica tiene como misión mejorar la salud y calidad de vida de las personas proporcionando estudios genéticos con valor diagnóstico, pronóstico y preventivo

¿Qué nos hace singulares?

- Un extenso catálogo con más de 1.600 test genéticos distintos
- Procesamos más de 6.000 muestras/año
- Proporcionamos servicios en más de 20 países
- Desarrollamos por encargo todo tipo de test genéticos de enfermedades raras

Si quieres conocer nuestro catálogo, visita nuestra web o síguenos en Facebook

www.imegen.es

Interpretación genética de la relación entre la altura y el riesgo cardiovascular

Una estatura baja en la edad adulta está asociada a un mayor riesgo a sufrir enfermedad coronaria, así como a otros factores relacionados con la enfermedad, como una elevada presión arterial o niveles altos de colesterol. Aprovechando los resultados de estudios de asociación del genoma completo en los que se han identificado variantes genéticas asociadas a la altura, rasgo con gran componente hereditario, un trabajo llevado a cabo en la Universidad de Leicester, Reino Unido, ha evaluado en qué medida los genes que determinan la altura podrían influir también en los procesos que aumentan la susceptibilidad a desarrollar una enfermedad cardíaca.

Los investigadores, dirigidos por Nilesh Samani, profesor de cardiología en la mencionada universidad, analizaron el material hereditario de más de 180.000 personas, en las que rastrearon variantes genéticas asociadas a la altura, identificando hasta 180 loci o localizaciones genéticas implicadas, ninguna de ellas relacionada previamente en la vulnerabilidad a desarrollar una enfermedad coronaria. A continuación, para cada variante asociada a la altura, calcularon su peso o influencia respecto a conocidos factores de riesgo cardiovascular, como los niveles de colesterol o triglicéridos, presión sanguínea, obesidad o presencia de diabetes. Y por último, calcularon el efecto global de las variantes sobre el riesgo cardiovascular.

Los resultados indican que cuanto mayor es el número de variantes genéticas relacionadas con una altura elevada que posee un individuo, menor es el riesgo a desarrollar una enfermedad coronaria, y viceversa, cuánto más variantes asociadas con una estatura baja, mayor es el riesgo. Concretamente, las variantes genéticas que contribuyen a determinar la altura de una persona mostraron correlación con los niveles de colesterol y triglicéridos en plasma, apuntando a que parte del riesgo a una enfermedad coronaria en las personas de menor estatura está relacionado con el metabolismo de los lípidos.

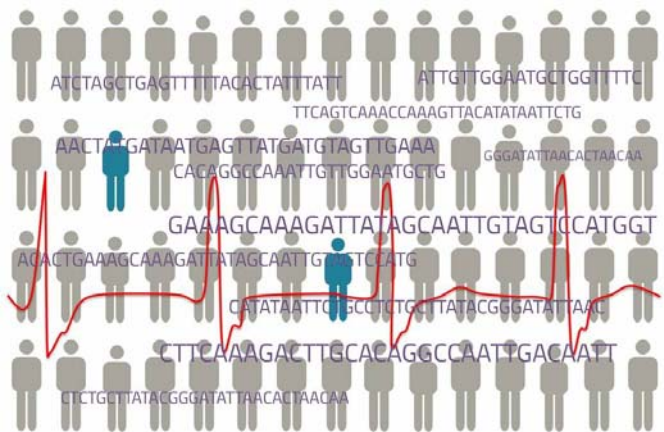


Imagen: Medigene Press SL

"Durante más de 60 años se ha conocido la relación inversa entre altura y riesgo de enfermedad coronaria," indica Nilesh Samani, director del trabajo. "Utilizando una aproximación genética, los investigadores de la Universidad de Leicester que han llevado a cabo el estudio en representación del consorcio internacional de científicos CADLoGRAM+C4D (suma de los consorcios *Coronary ARtery Disease Genome wide Replication and Meta-analysis* y *Coronary Artery Disease (C4D) Genetics*) han mostrado que la asociación entre menor altura y mayor riesgo de enfermedad coronaria es una relación primaria no debida a otros factores."

Samani comenta que la belleza del ADN es que no puede modificarse debido al estilo de vida o las condiciones socioeconómicas y que por lo tanto, si la altura más baja está directamente conectada a un mayor riesgo de enfermedad coronaria, se esperaría que estas variantes estén también asociadas a la enfermedad coronaria. Exactamente lo que encontró.

"Este estudio no indica que las personas de menor estatura deberían estar excesivamente preocupadas por su salud, o que los médicos necesitan concentrarse en la salud de los pacientes más bajos," comenta Peter Weissberg, director médico de la fundación *Bristish Heart Foundation*, que aportó parte de la fi-

nanciación del estudio. "Indica que algunos de los genes que determinan nuestra altura podrían tener también una influencia en los factores que nos hacen más susceptibles a tener una enfermedad cardíaca, como por ejemplo los lípidos en sangre."

Aunque el trabajo no tiene una aplicación clínica directa todavía, es el primero en mostrar que la asociación entre altura y riesgo cardiovascular se debe en parte a factores genéticos y no únicamente a la nutrición o estilo de vida. El equipo de Samani confía en que investigaciones futuras basadas en el estudio permitirán la identificación precisa de los procesos biológicos y rutas moleculares que relacionan la altura de una persona y el riesgo cardiovascular. De momento los investigadores recuerdan que independientemente de su altura, todas las personas deberían hacer lo posible para reducir su riesgo a enfermedades cardiovasculares a través de una dieta sana, ejercicio y ausencia de tabaco.

Referencia: Nelson CP, et al. *Genetically Determined Height and Coronary Artery Disease*. N Engl J Med. 2015 Apr 8. Doi: 10.1056/NEJMoa1404881

Fuente: <http://www2.le.ac.uk/offices/press/press-releases/2015/april/shorter-height-is-directly-associated-with-increased-risk-of-coronary-heart-disease>



DNA
alliance®

www.dnaalliance.com

**Servicio integral
de diagnóstico y asesoramiento genético**
Calidad • Servicio • Innovación • Experiencia

**Tu aliado en
genética médica**

México
Colombia
Perú
Chile

info@dnaalliance.com



La expresión materna de un gen influye en el establecimiento de la microbiota intestinal del lactante



Imagen: Mikel García Idiakez. Flickr. CC BY 2.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>)

La expresión del gen *FUT2* en la madre influye en el desarrollo de la microbiota intestinal de los hijos cuando estos son alimentados con leche materna. Así lo indica un estudio de la Universidad de California Davis (UC Davis).

El gen *FUT2* codifica para la enzima fucosiltransferasa, encargada, entre otras funciones, de transferir residuos del azúcar fucosa a los glicanos de la leche materna. Así, la leche producida por madres con actividad fucosiltransferasa, denominadas "secretoras" y madres portadoras de mutaciones inactivadoras en el gen *FUT2*, "no secretoras", difiere en la composición de los glicanos.

Las bifidobacterias son de las primeras bacterias en colonizar el intestino de los recién nacidos alimentados con leche materna. El establecimiento temprano de estas bacterias en el sistema digestivo se considera beneficioso y relacionado a una mejor respuesta

inmune, así como a una mayor protección frente a patógenos. Algunas bifidobacterias metabolizan los glicanos fucosilados existentes en la leche de las madres con actividad fucosiltransferasa por lo que el equipo de investigadores de la Universidad UC Davis, dirigido por David Mills, hipotetizó que el genotipo de la madre para el gen *FUT2* podría influir en la colonización del intestino en los lactantes por parte de estas especies bacterianas.

Los investigadores analizaron muestras de leche de 44 madres caracterizadas genéticamente como "secretoras" o "no secretoras", así como las heces de los lactantes en cuatro momentos diferentes de las primeras semanas de edad. Los resultados confirman la diferente composición de la leche materna entre "secretoras" y "no secretoras" e indican que los niños alimentados por madres "no secretoras" presentan un retraso en el establecimiento de las bifidobacte-

rias en su sistema digestivo. Este retraso, concluyen los investigadores, podría ser debido a la dificultad que supone para el lactante la adquisición de especies de bifidobacterias capaces de consumir los azúcares de la leche derivados de la actividad fucosiltransferasa, en ausencia de éstos.

Estas conclusiones no suponen que la leche de las madres que no tienen una copia activa del gen *FUT2* sea menos nutritiva o saludable. “De ninguna forma es la leche de las madres no secretoras menos saludable, y los bebés no se encuentran en riesgo,” afirma David Mills al respecto. “Lo que este trabajo nos muestra es que el genotipo de la madre importa y que influye en la leche materna, la cual promueve el establecimiento de los microbios en los intestinos de sus bebés.” Por el contrario, un mejor conocimiento del modo en el que la composición de la leche materna influye durante el establecimiento de la comunidad microbiana intestinal de la descendencia podría tener aplicaciones clínicas en la protección de niños en riesgo de enfermedades intestinales. “Este trabajo avanza significativamente nuestros esfuerzos para descifrar cómo la leche humana orchestra increíblemente la colonización del intestino infantil por bacterias útiles, las cuales protegen y guían el desarrollo intestinal durante las etapas tempranas de la vida,” indica Mills. “Entender esta increíble secuencia de eventos proporcionará ejemplos de cómo reparar este proceso donde se haya alterado, como en niños prematuros o bebés con cólicos.”

Debido a que la colonización del intestino por las bifidobacterias se considera dependiente de la exposición a cepas bacterianas ambientales, los estándares de higiene y las costumbres culturales podrían dar lugar a que las poblaciones de bifidobacterias del intestino variaran en personas residentes en áreas geográficas con diferentes niveles de desarrollo. Así, queda por resolver si la influencia de la actividad fucosiltransferasa en la composición de la leche y su efecto sobre las poblaciones de bifidobacterias sigue el mismo patrón en otras poblaciones humanas.

“Estamos empezando a observar que los niños de diferentes partes del mundo tienen diferentes patro-

nes de colonización por microbios,” indica Zachary T. Lewis, primer autor del trabajo. “Los tipos y niveles de bacterias encontrados en niños de países en desarrollo difieren de los tipos y niveles de bacteria encontrados en los bebés de nuestra cohorte, y esto podría ser debido a algunas de las diferencias.”

Referencia: Lewis ZT et al. *Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants*. Microbiome. 2015. Doi: 10.1186/s40168-015-0071-z

Fuente: <http://www.ucdmc.ucdavis.edu/publish/news/newsroom/9890>

Una mayor capacidad para producir nucleótidos prolonga la vida en un modelo de ratón con envejecimiento prematuro

Andrés J López-Contreras ¹, Oscar Fernández-Capetillo ²

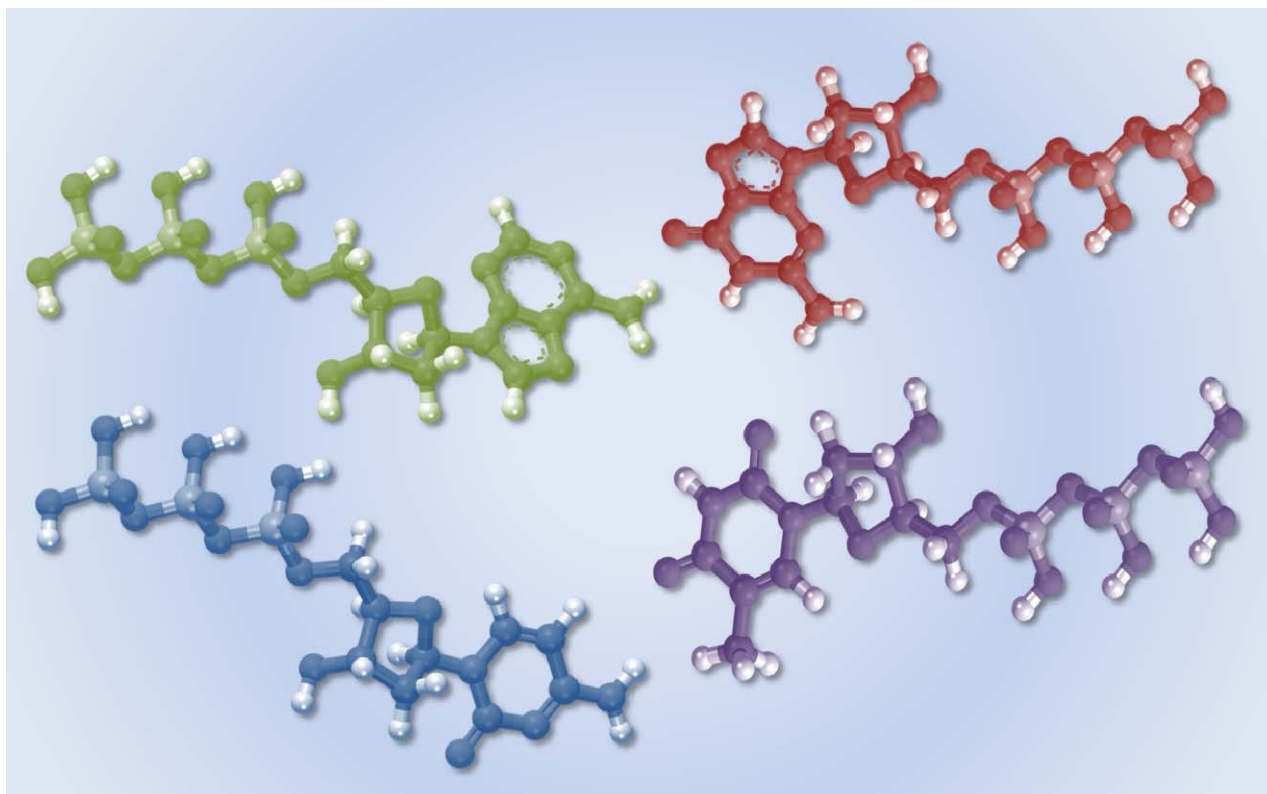
1 - Center for Chromosome Stability. Department of Cellular and Molecular Medicine (ICMM). University of Copenhagen. Denmark

2 - Grupo de Inestabilidad Genómica. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid, España.

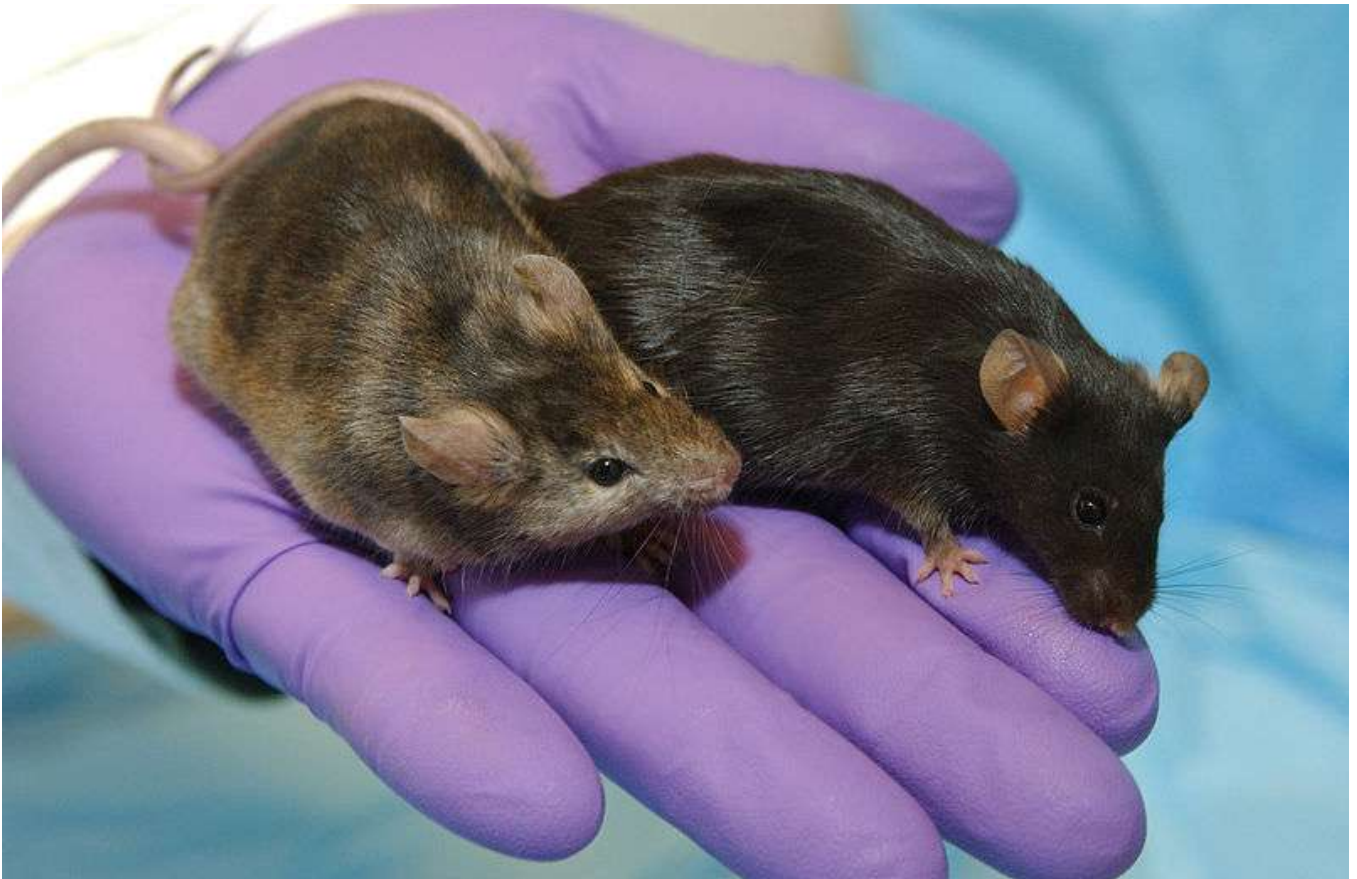
El envejecimiento se puede definir como un deterioro progresivo de las capacidades y funciones de nuestros órganos y tejidos que ocurre inevitablemente, y sin que todavía entendamos muy bien porqué, a lo largo de nuestra vida adulta. Además del envejecimiento “normal”, diversos síndromes humanos presentan un envejecimiento prematuro y muy aparente (progeria). La caracterización de los genes mutados

en algunos de estos síndromes humanos ha permitido estudiar y conocer que rutas metabólicas y procesos moleculares están implicados, al menos, en ciertos casos de envejecimiento. De forma recurrente, se han identificado mutaciones en distintas proteínas implicadas en la reparación del ADN, lo cual sugiere que defectos en la reparación del ADN y la consiguiente acumulación de daño en el ADN son un evento fundamental para el desarrollo del envejecimiento.

Uno de estos síndromes de envejecimiento prematuro es conocido como el síndrome de Seckel, una enfermedad extremadamente rara que cursa con una progeria muy acusada y cuyos pacientes tienen una esperanza de vida muy disminuida. Este síndrome es debido en un porcentaje de casos a un defecto en la expresión del gen *ATR*, que codifica la quinasa ATR implicada en la prevención de un tipo específico de



Nucleótidos, unidades elementales del ADN. Imagen: Medigene Press S.L.



Investigadores del CNIO y la Universidad de Copenhague han desarrollado un modelo de ratón protegido frente al estrés replicativo, con mayor capacidad de sintetizar dNTPs. Imagen: Maggie Bartlett, (National Institute of Human Genome Research).

agresión al ADN, conocido como estrés replicativo. El estrés replicativo se puede generar por diversas alteraciones durante el proceso de duplicación del genoma (o replicación del ADN). Nuestro grupo de investigación generó hace unos años un modelo de ratón transgénico “humanizado” con la misma mutación en el gen *Atr* encontrada en el síndrome de Seckel. Este modelo recapitula perfectamente la enfermedad y ha servido durante los últimos años como un modelo de estudio de progeria en ratones (Murga et al., 2009).

Si bien el modelo de Seckel, demostró que un aumento del daño al ADN generado por estrés replicativo produce envejecimiento prematuro, la importancia de este tipo de daño en el envejecimiento “normal”, es decir en personas (o ratones) sin mutaciones específicas en la ruta de ATR, seguía sin ser conocido. Por ello, en este trabajo decidimos generar un modelo transgénico protegido frente al estrés replicativo. Este nuevo modelo consiste en un ratón

con mayor capacidad de sintetizar dNTPs, nucleótidos que constituyen los bloques elementales para la síntesis y reparación del ADN. Para ello, generamos un ratón transgénico, SuperRNR, con una copia extra de un gen fundamental y limitante para este proceso, *Rrm2*, una subunidad de la enzima ribonucleótido reductasa.

Los resultados del presente trabajo demuestran que un aumento de los niveles de dNTPs son importantes para proteger el genoma de nuestras células frente al estrés replicativo:

- En primer lugar, observamos que la administración de nucleósidos (precursores de los dNTPs) disminuía este tipo de daño en el ADN en células en cultivo.
- En segundo lugar, comprobamos que la expresión de una copia extra del gen *Rrm2* era suficiente para aumentar la capacidad de sintetizar dNTPs por parte de la célula y, de modo similar a los suplementos de nucleósidos protegía las células en cultivo frente al

estrés replicativo.

– Finalmente, y como hecho más destacado, al cruzar este nuevo modelo, SuperRNR, con nuestro anterior modelo de Seckel, observamos que un incremento en la producción de dNTPs puede retrasar el envejecimiento prematuro (duplicando la esperanza de vida de 25 a 50 semanas), al menos en este modelo de progeria.

Nuestros resultados demuestran que un aumento de la producción de dNTPs puede disminuir las consecuencias de un déficit de ATR y la consecuente acumulación de estrés replicativo. Además, este nuevo modelo de ratón, SuperRNR, al estar protegido frente al estrés replicativo, será una herramienta de estudio esencial para entender si este tipo de daño está implicado en el envejecimiento “normal”. Para ello, hemos comenzado estudios a largo plazo donde analizaremos detalladamente el ritmo de envejecimiento y la esperanza de vida de los ratones SuperRNR en comparación con sus “hermanos” sin el transgén *Rrm2*.

Si nuestra hipótesis es válida y una mayor producción de dNTPs retrasara el envejecimiento normal, se podría especular (y experimentar) sobre el desarrollo de una dieta, o un complemento que aumentara nuestra capacidad de producir dNTPs, bien mediante el suministro de nucleósidos (como hemos hecho en cultivos celulares) o mediante otros precursores.

Dicho esto, incluso si se demostrara definitivamente que aumentar la síntesis de dNTPs puede retrasar el envejecimiento en nuestros animales de experimentación, hay que ser extremadamente cautos, y debemos tener presente, que una manipulación de este tipo sobre la capacidad de generar dNTPs podría tener efectos adversos. Es posible, que como se ha descrito para otros factores, en paralelo a un retraso del envejecimiento pudiera aumentar el riesgo de sufrir ciertos tumores. Por ello, queremos enfatizar que nuestros estudios son conceptuales, y no persiguen descubrir un pastilla milagrosa que retrase nuestro envejecimiento. Finalmente, aprovechamos esta oportunidad para recordar que la mejor forma de conseguir una vida mas prolongada y saludable, es

seguir una dieta equilibrada, hacer ejercicio de forma regular, evitar adicciones como el tabaco y huir en la medida de lo posible del estrés tan presente en nuestra sociedad actual.

Referencia: Lopez-Contreras AJ, et al. *Increased Rrm2 gene dosage reduces fragile site breakage and prolongs survival of ATR mutant mice*. Genes Dev. 2015 Apr 1;29(7):690-5. doi: 10.1101/gad.256958.114.

La secuenciación de genomas tumorales puede llevar a tratamientos erróneos si no se compara con la obtenida en células sanas

Las células de un tumor contienen mutaciones heredadas de los padres y mutaciones somáticas adquiridas a lo largo del desarrollo y evolución del cáncer. Con los últimos avances en las técnicas de secuenciación del ADN, la obtención de los genomas y exomas de muestras tumorales se está introduciendo cada vez más como método de caracterización de los tumores y como base para diseñar tratamientos personalizados para los pacientes en función de sus perfiles genéticos. Una cuestión en la que no se había profundizado todavía es si la secuenciación del tumor es suficiente para identificar los cambios genéticos que dirigen el tumor y diseñar la aproximación terapéutica más adecuada, o bien, si es necesario utilizar también el ADN del tejido sano, el adquirido de los padres, como referencia.

Un estudio de la Universidad John Hopkins revela, en un artículo publicado en *Science Translational Science*, que la secuenciación de genomas en muestras de tumores puede llevar a tratamientos personalizados erróneos en algunos pacientes, cuando el material hereditario del tumor no es comparado con tejido sano, para restar las mutaciones heredadas de aquellas somáticas que orquestan el desarrollo del cáncer.

Los investigadores secuenciaron los exomas completos de muestras tumorales y sanas en más de 800 pacientes y analizaron las alteraciones genómicas en ambos. Puesto que la comparación del ADN tumoral con el normal permite identificar las mutaciones somáticas restando las mutaciones identificadas en el primero respecto de las del segundo, a continuación, el equipo evaluó la capacidad para detectar mutaciones relevantes para el paciente y la toma de decisiones clínicas, utilizando ambos tipos de tejidos de forma conjunta o independiente.

“De manera creciente los hospitales y las empresas están empezando a secuenciar los tumores de los pacientes en un intento de personalizar las terapias,”

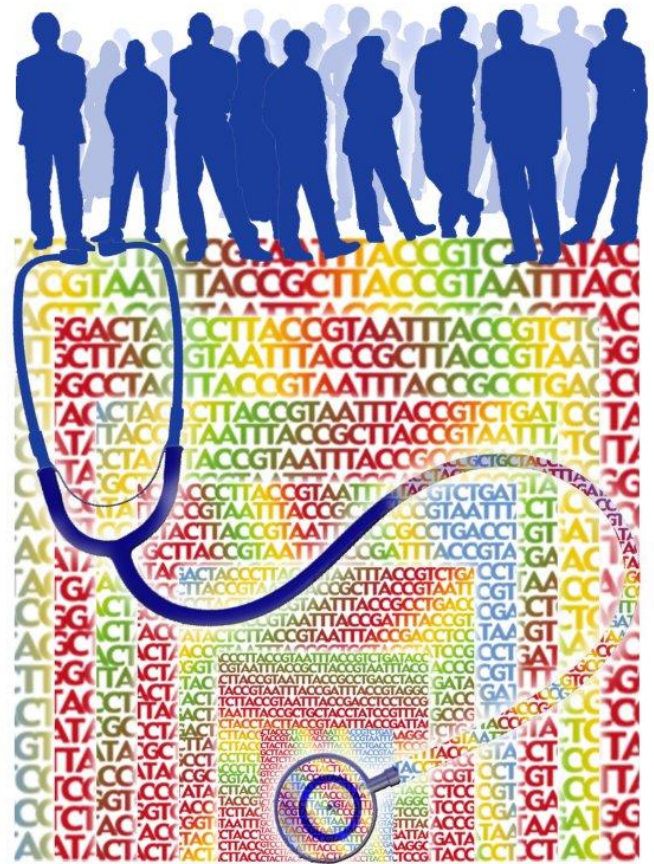
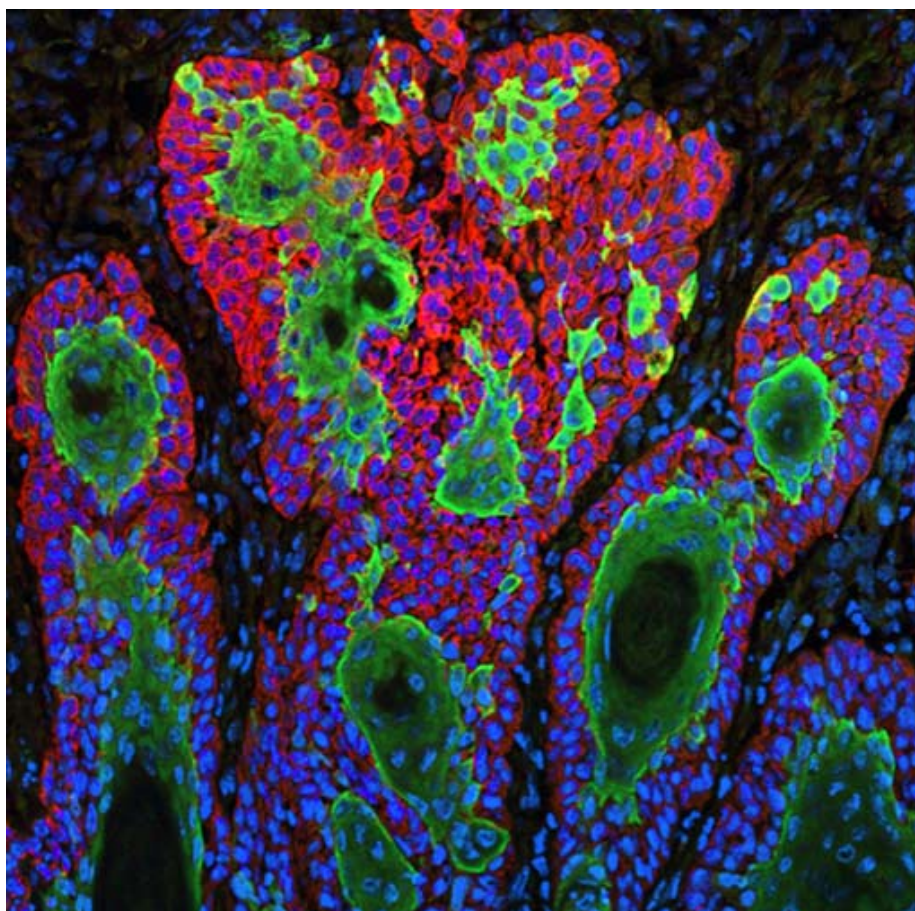


Imagen: Jane Aedes, National Human Genome Research Institute
(www.genome.gov)

indica Victor Velculescu, director del trabajo. “Sin embargo muchos no están secuenciando el tejido normal de cada persona para filtrar los cambios no relacionados con el cáncer y realmente entender qué es lo que está ocurriendo en el tumor.”

El equipo encontró que más de un 75% de los pacientes eran portadores de alteraciones somáticas para las que existen terapias o ensayos clínicos en la actualidad. Al comparar la información obtenida de la combinación del análisis del ADN tumoral y del tejido sano con la derivada únicamente del ADN tumoral, los investigadores observaron que la aproximación que trabaja únicamente con el ADN obtenido del teji-



Crecimiento incontrolado de las células tumorales en el carcinoma de células escamosas, segunda forma más común del cáncer de piel. Imagen: Markus Schober y Elaine Fuchs, *The Rockefeller University*.

do canceroso no es capaz de identificar todos los cambios genéticos asociados al cáncer heredados de los padres y además da lugar a una mayor proporción de falsos positivos no relacionados con el cáncer. Del mismo modo, en el caso de los cambios en genes susceptibles de convertirse en diana de terapias contra el cáncer, el análisis de únicamente el tejido tumoral dio lugar a un 33% de falsos positivos, comparado con los resultados obtenidos al añadir la información derivada de la secuenciación del tejido sano.

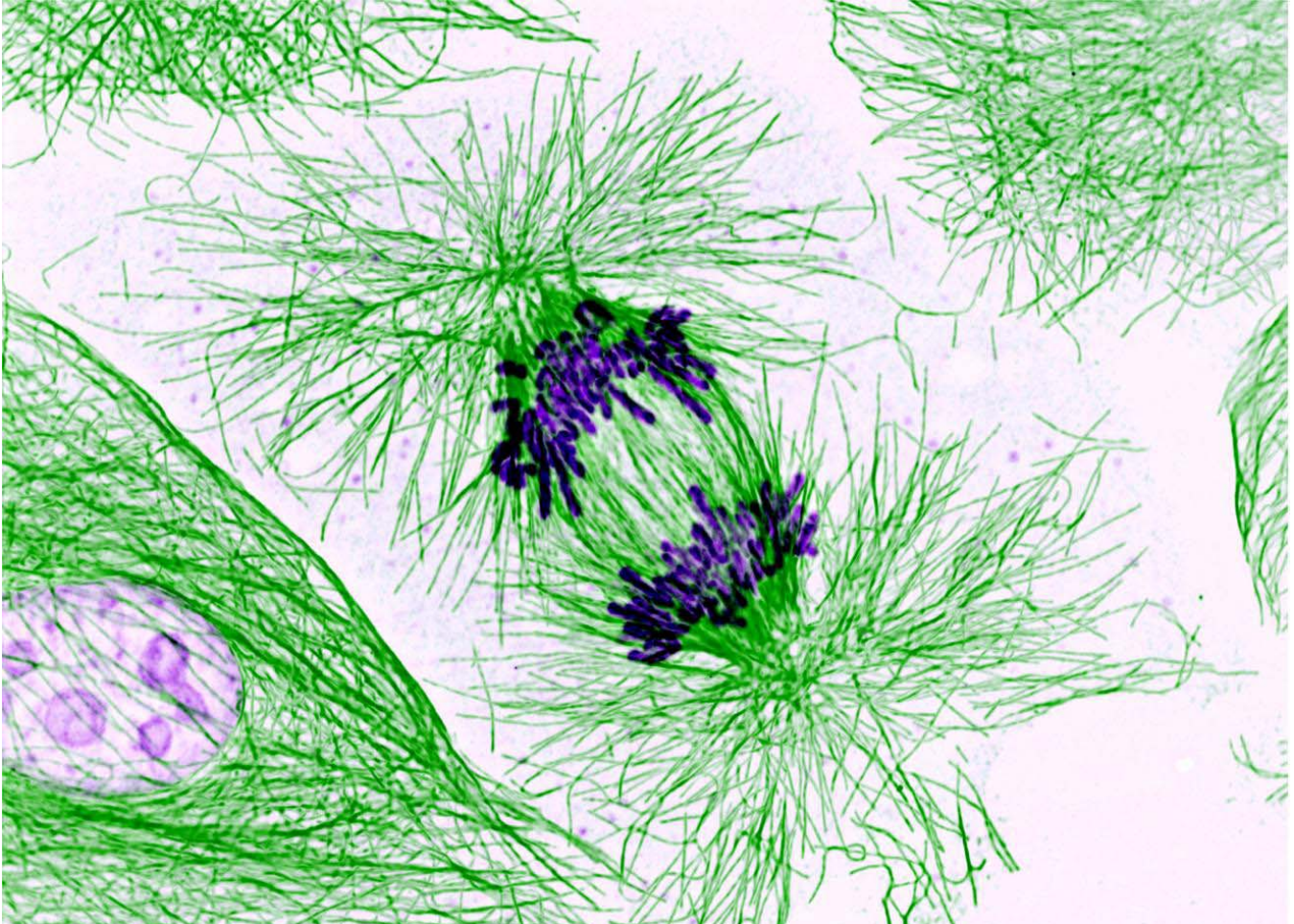
“En el análisis de las muestras tumorales, encontramos que cerca de la mitad de los pacientes tenían mutaciones en el tumor que eran realmente mutaciones en la línea germinal o falsos positivos en genes accionables, y que podían llevar a una terapia inapropiada,” manifiesta Velculescu. El investigador concluye que además de contribuir a mejorar la selección de terapias personalizadas para los pacientes con cáncer, al combinarse con el análisis del ADN tumoral, la secuenciación del tejido sano tiene otras ventajas, como la detección de cambios genéticos hereda-

dos que predisponen al cáncer. Concretamente, un 3% de los pacientes del estudio se identificaron como portadores de mutaciones relacionadas con el cáncer, a pesar de presentar cánceres aparentemente esporádicos.

Referencia: Jones S, et al. *Personalized genomic analyses for cancer mutation discovery and interpretation*. Sci Transl Med. 2015 April 15. Doi: 10.1126/scitranslmed.aaa7161

Fuentes: <http://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/>

Influencia genética en la tasa de aneuploidías maternas en embriones



Células en división. Los cromosomas, en morado se han replicado y la separación de los dos juegos a las correspondientes células hijas es dirigida por las fibras del citoesqueleto (en verde). Imagen: Nasser Rusan, *National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health*.

La presencia de aneuploidías – modificaciones en el número de cromosomas - en los embriones humanos tempranos es un hecho común que frecuentemente lleva a la interrupción del embarazo. Aproximadamente tres de cada cuatro embriones de tres días contiene alteraciones cromosómicas de origen, bien meiótico, producidas durante la formación de los gametos, o postcigótico, ocurridas tras la fecundación. La frecuencia de aneuploidías en los embriones aumenta con la edad materna, llegando a producirse en el 60% de los embriones en las mujeres mayores de 65 años.

Un reciente estudio de la Universidad de Stanford, en colaboración con la compañía Natera, sugiere que

además de la edad materna existen otros factores genéticos que influyen en la producción de embriones con anomalías cromosómicas.

Los investigadores llevaron a cabo un estudio de asociación del genoma completo en el que evaluaron el riesgo a generar embriones con aneuploidías en parejas que llevaran a cabo diagnóstico genético preimplantacional en embriones destinados a fecundación *in vitro*. Así, el ADN parental fue analizado para identificar las variantes genéticas de un solo nucleótido, SNPs, y los embriones evaluados sobre la presencia de aneuploidías de origen meiótico o mitótico.

Los resultados del análisis muestran una región ge-

nómica en el cromosoma 4 asociada a los defectos en el número de cromosomas en los embriones, e indican que las mujeres portadoras de variantes genéticas específicas localizadas en dicha región tienden a producir embriones con mayor número de aneuploidías mitóticas (las que se producen tras la fecundación, durante las primeras divisiones del embrión), independientemente de la edad o de la población. La región cromosómica de riesgo incluye al gen *PLK4* (Polo-like kinase 4), al que señalan los investigadores como principal responsable debido a su participación en la segregación de los cromosomas durante la división celular como componente del ciclo del centrosoma (estructura que organiza y dirige los microtúbulos del huso mitótico en la división de la célula). Además, las madres con los genotipos de mayor riesgo respecto a las aneuploidías tenían menos embriones disponibles para el análisis indicando que la supervivencia en las etapas tempranas del desarrollo de sus embriones se veía por la presencia de aneuploidías.

Sorprendentemente, la principal variante genética identificada es muy común en las poblaciones humanas lo que plantea cómo un cambio genético asociado a una menor fertilidad se ha mantenido en la especie. La región cromosómica en la que se encuentra presenta marcas de deriva selectiva en la historia evolutiva de la especie por lo que los investigadores argumentan que su mantenimiento en las poblaciones humanas se debe a selección positiva o a haber sido arrastrada la variante con la región genómica que la ha sufrido.

Los resultados del trabajo tienen importantes implicaciones en el contexto de la fertilización *in vitro*, ya que podría facilitar la selección de embriones carentes de aneuploidías y con ello mejorar la tasa de implantación de los embriones. Además, contribuyen a explicar las diferencias de fertilidad entre mujeres de la misma edad. La mayor parte de abortos espontáneos se produce durante los primeros días tras la fecundación, de forma indetectable, y constituyen una de las principales razones por las que se retrasa la posibilidad de quedarse embarazada de nuevo. El siguiente paso de los investigadores es investigar si

las variantes genéticas identificadas influyen en el tiempo medio en el que se consigue un embarazo exitoso.

“Hemos estimado que cada copia de la variante de riesgo aumenta la tasa de aneuploidía en alrededor de un 3%, independientemente de la edad de la madre,” indican Rajiv McCoy y Dmitri Petrov, investigadores del equipo responsable del trabajo. “Tener dos copias dobla el riesgo. Este riesgo aumentado podría ser especialmente importante para las madres de mayor edad que tienen mayor susceptibilidad a la aneuploidía. Probablemente existen otras variantes genéticas que contribuyen al riesgo a la aneuploidía en menor grado, y trabajos futuros requerirán determinar si este es el caso.”

Referencias:

McCoy RC, et al. *Common variants spanning PLK4 are associated with mitotic-origin aneuploidy in human embryos*. Science. 2015 Apr 10;348(6231):235-8. doi: 10.1126/science.aaa3337.

Vohr SH, Green RE. *Development. Aneuploidy and mother's genes*. Science. 2015 Apr 10;348(6231):180-1. doi: 10.1126/science.aabo877.

Fuente: <http://theconversation.com/chromosome-errors-cause-many-pregnancies-to-end-before-they-are-even-detected-39844>



DANASALIVA Sample Collection Kit

Método rápido y seguro para la recolección, estabilización y transporte de muestras de saliva a temperatura ambiente para sus análisis genéticos.

- Las células presentes en la saliva son estabilizadas durante 1 año a temperatura ambiente.
- Nuestro **DANAGENE SALIVA Kit** permite la extracción del ADN a partir de las muestras de saliva conservada, proporcionando un ADN equivalente al obtenido de la sangre para aplicaciones posteriores.
- Método No-invasivo e indoloro mejorando el cuidado del paciente.
- Testado para NGS.
- Incluimos su logo si así lo desea.
- Más información en www.danagen.es



DANAGEN-BIOTED S.L
Centro de Empresas "BOSC LLARG"
Ctra.de La Roca Km 5.5
08924 Santa Coloma de Gramanet (Barcelona)
Móvil:620876118 Email: info@danagen.es

Noticias cortas

Interpretar música activa genes implicados en la neurotransmisión dopaminérgica, función motora, aprendizaje y memoria en los músicos profesionales.

Kanduri C, et al. *The effect of music performance on the transcriptome of professional musicians*. Sci Rep. 2015 Mar 25;5:9506. doi: 10.1038/srep09506

Un rastreo con siRNA en células humanas con posterior validación en un modelo de *Drosophila* identifica la proteína QPCT como diana para el tratamiento del Huntington.

Jimenez-Sanchez M, et al. *siRNA screen identifies QPCT as a druggable target for Huntington's disease*. Nat Chem Biol. 2015 Apr 6. doi: 10.1038/nchembio.1790.

Un estudio señala al receptor de glucocorticoides como regulador de la segregación de los cromosomas durante la división celular y supresor de tumores.

Matthews LC, et al. *Glucocorticoid receptor regulates accurate chromosome segregation and is associated with malignancy*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Apr 6. pii: 201411356.

Dos modelos de cáncer en *Drosophila* apuntan a la molécula ImpL2 secretada por los tumores como responsable de la pérdida corporal de tejido muscular y adiposo en cáncer.

Figuerola-Clavevega A y Bilder D. *Malignant Drosophila Tumors Interrupt Insulin Signaling to Induce Cachexia-like Wasting*. Dev Cell. 2015 Apr 6;33(1):47-55. doi: 10.1016/j.devcel.2015.03.001.

Kwon Y, et al. *Systemic Organ Wasting Induced by Localized Expression of the Secreted Insulin/IGF Antagonist ImpL2*. Dev Cell. 2015 Apr 6;33(1):36-46. doi: 10.1016/j.devcel.2015.02.012.

Una nueva técnica de análisis genético identifica cambios químicos específicos en el genoma y los conecta a mutaciones genéticas cercanas.

Del Rosario RC, et al. *Sensitive detection of chromatin-altering polymorphisms reveals autoimmune disease mechanisms*. Nat Methods. 2015 Mar 23. doi: 10.1038/nmeth.3326.

Nuevas rutas moleculares identificadas en la enfermedad de Hirschsprung.

Jiang Q, et al. *Functional Loss of Semaphorin 3C and/or Semaphorin 3D and Their Epistatic Interaction with Ret Are Critical to Hirschsprung Disease Liability*. Am J Hum Genet. 2015 Apr 2;96(4):581-96. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.014.

Un estudio genómico evalúa los perfiles mutacionales en el carcinoma escamoso de esófago.

Zhang L, et al. *Genomic analyses reveal mutational signatures and frequently altered genes in esophageal squamous cell carcinoma*. Am J Hum Genet. 2015 Apr 2;96(4):597-611. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.017.

Un estudio revela cómo la combinación entre moléculas implicadas en la respuesta inflamatoria y señalización hormonal influye en el crecimiento de las células de cáncer de mama.

Franco HL, et al. *TNF α Signaling Exposes Latent Estrogen Receptor Binding Sites to Alter the Breast Cancer Cell Transcriptome*. Mol Cell. 2015 Apr 2;58(1):21-34. doi: 10.1016/j.molcel.2015.02.001.

Un fármaco desechado para la leucemia que podría reducir el riesgo al Alzheimer. Un estudio revela que antagonistas de CD33, como el fármaco lintuzumab desechado por su ineffectividad en leucemia, podrían resultar útiles para reducir el riesgo al Alzheimer.

Malik M, et al. *Genetics of CD33 in Alzheimer's disease and acute myeloid leukemia*. Hum Mol Genet. 2015 Mar 11. pii: ddv092.

Investigadores de la Universidad de Munich describen un mecanismo epigenético implicado en la regulación de las conexiones nerviosas que se establecen durante el desarrollo de la retina.

Perera A, et al. *TET3 Is Recruited by REST for Context-Specific Hydroxymethylation and Induction of Gene Expression*. Cell Rep. 2015 Mar 31. pii: S2211-1247(15)00273-9. doi:10.1016/j.celrep.2015.03.020.

Dos recientes estudios identifican activadores genéticos de los centros neuronales que actúan como controles de la sensación de hambre o saciedad.

Nasif S, et al. *Islet 1 specifies the identity of hypothalamic melanocortin neurons and is critical for normal food intake and adiposity in adulthood*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Mar 30. pii: 201500672.

Lam DD, et al. *Partially redundant enhancers cooperatively maintain Mammalian pomc expression above a critical functional threshold*. PLoS Genet. 2015 Feb 11;11(2):e1004935. doi: 10.1371/journal.pgen.1004935

Identificada una molécula en el cerebro que provoca comportamientos de tipo esquizofrenia y cambios globales de expresión génica en un modelo en ratón.

Mirendil H, et al. *LPA signaling initiates schizophrenia-like brain and behavioral changes in a mouse model of prenatal brain hemorrhage*. Transl Psychiatry. 2015 Apr 7;5:e541. doi:10.1038/tp.2015.33.

La actividad física y mental recae en una única proteína que controla el flujo de sangre y nutrientes a través del cuerpo, según un estudio del Instituto Salk de Investigación de Estudios Biológicos.

Pei L, et al. *Dependence of Hippocampal Function on*

ERRγ-Regulated Mitochondrial Metabolism. Cell Metab. 2015 Apr 7;21(4):628-36. doi: 10.1016/j.cmet.2015.03.004.

Posible relación entre el número de copias de genes que protegen a las células de la respuesta inflamatoria y la longevidad.

Schwarz F, et al. *Siglec receptors impact mammalian lifespan by modulating oxidative stress*. Elife. 2015 Apr 7;4. doi: 10.7554/eLife.06184.

Diferentes riesgos de cáncer de mama o de ovario para las mutaciones en los genes BRCA causantes de cáncer.

Rebbeck TR, et al. *Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer*. JAMA. 2015 Apr 7;313(13):1347-61. doi: 10.1001/jama.2014.5985.

La combinación entre una mutación genética específica en el gen *TLR4* y un ambiente urbano aumenta el riesgo a desarrollar una enfermedad grave en niños infectados con el virus respiratorio sincitial, según investigadores de la Universidad de Vanderbilt, EE.UU.

Caballero MT, et al. *TLR4 genotype and environmental LPS mediate RSV bronchiolitis through Th2 polarization*. J Clin Invest. 2015 Feb;125(2):571-82. doi: 10.1172/JCI175183. Epub 2015 Jan 2.

Mutaciones en el gen *SNX14* producen una forma sindrómica de atrofia cerebelar.

Akizu N, et al. *Biallelic mutations in SNX14 cause a syndromic form of cerebellar atrophy and lysosome-autophagosome dysfunction*. Nat Genet. 2015 Apr 6. doi: 10.1038/ng.3256.

Identificada la dependencia de una proteína por

parte de un conjunto de células tumorales en el glioblastoma, lo que podría utilizarse para mejorar los fármacos contra este tipo de tumores cerebrales.

Kim D, et al. *SHMT2 drives glioma cell survival in ischaemia but imposes a dependence on glycine clearance*. Nature. 2015 Apr 16;520(7547):363-7. doi: 10.1038/nature14363.

Una vacuna segura y efectiva contra la cepa de virus del Ébola responsable del último brote en África.

Mire CE, et al. *Single-dose attenuated Vesiculovax vaccines protect primates against Ebola Makona virus*. Nature. 2015 Apr 8. doi: 10.1038/nature14428.

Un estudio en ratones revela que en ausencia de dos inhibidores de metaloproteasas la expansión de células madre resultante evita la regresión del tejido mamario asociada a la edad, principal factor de riesgo para el cáncer de mama.

Jackson HW, et al. *Expansion of stem cells counteracts age-related mammary regression in compound Timp1/Timp3 null mice*. Nat Cell Biol. 2015 Mar;17(3):217-27. doi: 10.1038/ncb3118.

Cada persona es portadora de una o dos mutaciones recesivas que en caso de presentarse en homocigosis (dos copias iguales en la misma persona) serían responsables de enfermedades genéticas graves, según un estudio publicado en *Genetics*.

Gao Z, et al. *An Estimate of the Average Number of Recessive Lethal Mutations Carried by Humans*. Genetics. 2015 Feb 18. pii: genetics.114.173351.

Mutaciones en los genes *CXCR4* y *MYD88* afectan a la respuesta del ibrutinib en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström.

Treon SP, et al. *Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia*. N Engl J Med. 2015 Apr 9;372(15):1430-1440

El análisis de mutaciones *de novo* en pacientes de cuatro desórdenes neuropsiquiátricos diferentes revela componentes genéticos compartidos entre las mismas.

Li J, et al. *Genes with de novo mutations are shared by four neuropsychiatric disorders discovered from NPde-novo database*. Mol Psychiatry. 2015 Apr 7. doi: 10.1038/mp.2015.40.

Un estudio sobre los cambios epigenómicos que tienen lugar en el desarrollo y progresión del melanoma.

Verfaillie A, et al. *Decoding the regulatory landscape of melanoma reveals TEADS as regulators of the invasive cell state*. Nat Commun. 2015 Apr 9;6:6683. doi: 10.1038/ncomms7683

Un trabajo sugiere que la mayoría de cánceres pancreáticos contienen alteraciones genéticas que podrían utilizadas como diana terapéutica de fármacos ya existentes.

Witkiewicz AK, et al. *Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets*. Nat Commun. 2015 Apr 9;6:6744. doi: 10.1038/ncomms7744

Las mutaciones en el gen *PIK3CA* se producen de forma recurrente en diferentes estadios del desarrollo de tumores o neoplasias, lo que tiene importantes implicaciones para la obtención de fármacos que lo utilicen como diana.

Weng Z, et al. *Cell-lineage heterogeneity and driver mutation recurrence in pre-invasive breast neoplasia*. Genome Medicine. 2015. April 9. Doi: 10.1186/s13073-

015-0146-2

La pérdida del gen *ESRRA* en ratones produce alteraciones del comportamiento similares a las observadas en personas con anorexia nerviosa.

Cui H, et al. *Behavioral Disturbances in Estrogen-Related Receptor alpha-Null Mice*. Cell Rep. 2015 Apr 7. pii: S2211-1247(15)00301-0. doi: 10.1016/j.celrep.2015.03.032.

Una revisión de las estrategias para combatir el cáncer resalta el potencial de la combinación de los tratamientos genómicamente dirigidos y los fármacos que refuerzan la acción del sistema inmune contra el tumor.

Sharma P, Allison JP. *Immune Checkpoint Targeting in Cancer Therapy: Toward Combination Strategies with Curative Potential*. Cell. 2015 Apr 9;161(2):205-214. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.030.

Investigadores de la Universidad de Massachusetts y el Instituto Salk utilizan técnicas de edición del genoma para desarrollar una tecnología que pueda proteger de la infección por el VIH o eliminar el ADN latente del virus insertado en el genoma de las células humanas tras la infección.

Liao HK, et al. *Use of the CRISPR/Cas9 system as an intracellular defense against HIV-1 infection in human cells*. Nat Commun. 2015 Mar 10;6:6413. doi: 10.1038/ncomms7413.

Estudios celulares apuntan hacia una nueva combinación terapéutica prometedora para el tratamiento de cáncer de mama positivo para HER2.

Stuhlmiller TJ, et al. *Inhibition of Lapatinib-Induced Kinome Reprogramming in ERBB2-Positive Breast Cancer by Targeting BET Family Bromodomains*. Cell Rep. 2015 Apr 7. pii: S2211-1247(15)00306-X. doi: 10.1016/j.celrep.2015.03.037.

HLAreporter: una herramienta informática para la tipificación de los antígenos leucocitarios humanos a partir de datos de secuenciación masiva.

Huang Y, et al. *HLAreporter: a tool for HLA typing from NGS data*. Genome Medicine. 2015. March 16. 7: 25. Doi: 10.1186/s13073-015-0145-3

ClinSeK: una herramienta bioinformática para la caracterización de variantes genéticas en secuenciación clínica.

Zhou W, et al. *ClinSeK: a targeted variant characterization framework for clinical sequencing*. Genome Medicine. 2015. March 31. 7:34. Doi: 10.1186/s13073-015-0155-1

Mutaciones en el transportador *SLC6A1* provocan epilepsia con convulsiones mioclónicas.

Carvill GL, et al. *Mutations in the GABA Transporter SLC6A1 Cause Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures*. Am J Hum Genet. 2015 Apr 8. pii: S0002-9297(15)00069-5. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.016.

Una revisión sobre el papel de los genes en el efecto placebo.

Hall KT, et al. *Genetics and the placebo effect: the placebo genome*. Trends Mol Med. 2015. April. Doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.009

Un estudio sugiere que la longitud de los telómeros influye en la mortalidad por cáncer: en este caso, el acortamiento de los telómeros en pacientes con cáncer podría resultar beneficioso al reducir la replicación celular en las células cancerosas.

Rode L, et al. *Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64 637 individuals from the general population*. J Natl Cancer Inst. 2015 Apr 10;107(6). pii: djv074. doi: 10.1093/jnci/djv074.

Identificado un mecanismo utilizado por las células tumorales del cáncer de mama triple negativo para sobrevivir y crecer.

Shen L, et al. *Metabolic reprogramming in triple-negative breast cancer through Myc suppression of TXNIP*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Apr 13. pii: 201501555.

El gen *Ash1* implicado en la formación de las células sanguíneas.

Jones M, et al. *Ash1 controls quiescence and self-renewal potential in hematopoietic stem cells*. J Clin Invest. 2015 Apr 13. pii: 78124. doi: 10.1172/JCI78124.

Arquitectura genética de los gliomas de grado II y grado III.

Suzuki H, et al. *Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas*. Nat Genet. 2015 Apr 13. doi: 10.1038/ng.3273.

Secuenciación de exomas para la identificación de factores de riesgo en la fibrosis pulmonar familiar.

Stuart BD, et al. *Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening*. Nat Genet. 2015 Apr 13. doi: 10.1038/ng.3278.

Una biblioteca de células tumorales para el estudio de la evolución clonal y la respuesta al tratamiento en cáncer.

Bhang HE, et al. *Studying clonal dynamics in response to cancer therapy using high-complexity barcoding*. Nat Med. 2015 Apr 13. doi: 10.1038/nm.3841.

Investigadores del CNIO identifican un oncogen regulado por nutrientes.

Fawal MA, et al. *MCRS1 Binds and Couples Rheb to Amino Acid-Dependent mTORC1 Activation*. Dev Cell.

2015 Apr 6;33(1):67-81. doi: 10.1016/j.devcel.2015.02.010.

La disminución de la expresión de *ASRGL1* puede ser utilizada como biomarcador para el carcinoma de endometrio.

Edqvist PH, et al. *Loss of ASRGL1 expression is an independent biomarker for disease-specific survival in endometrioid endometrial carcinoma*. Gynecol Oncol. 2015 Apr 7. pii: S0090-8258(15)00783-0. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.055.

Seis preguntas sobre el VIH/SIDA que necesitan más atención. Una revisión sobre aspectos clínicos y moleculares de la patogénesis del VIH y direcciones futuras en la investigación del virus.

Fawal M, et al. *Dispelling myths and focusing on notable concepts in HIV pathogenesis*. Developmental Cell. 2015. April 6. Doi: 10.1016/j.devcel.2015.02.010

Un estudio de la Universidad Rockefeller centrado en analizar dos genes responsables de desórdenes de la coagulación sanguínea ilustra los retos de la interpretación de resultados genómicos y la dificultad de otorgar valor clínico a las variantes genéticas.

Buitrago L, et al. *$\alpha 11b\beta 3$ variants defined by next-generation sequencing: Predicting variants likely to cause Glanzmann thrombasthenia*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Mar 31. pii: 201422238.

Un estudio caracteriza las alteraciones genéticas que promueven el linfoma anaplásico de células grandes.

Crescenzo R, et al. *Convergent Mutations and Kinase Fusions Lead to Oncogenic STAT3 Activation in Anaplastic Large Cell Lymphoma*. Cancer Cell. 2015 Apr 13;27(4):516-32. doi: 10.1016/j.ccell.2015.03.006.

Investigadores del grupo de investigación en Genes y Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), liderados por Montse Sanchez-Cespedes, han identificado el gen *PARD3* como un supresor de tumores que está inactivo en cáncer de pulmón de tipo escamoso.

Bonastre E, et al. *PARD3 Inactivation in Lung Squamous Cell Carcinomas Impairs STAT3 and Promotes Malignant Invasion*. Cancer Res. 2015 Apr 1;75(7):1287-97. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2444.

Intentando validar resultados previos que indicaban una marca molecular para el cáncer de mama triple negativo, investigadores del *Weill Cornell Medical College* descubren que los resultados previos se limitaban a un solo paciente y no podían utilizarse como información general de uso clínico.

Mosquera JM, et al. *MAGI3-AKT3 fusion in breast cancer amended*. Nature. 2015 Apr 16;520(7547):E11-2. doi: 10.1038/nature14265.

Una variante genética que causa hipertensión pulmonar a elevadas altitudes en el ganado podría ser de utilidad para investigar enfermedades humanas del pulmón como la hipertensión pulmonar en pacientes con enfisema o fibrosis pulmonar.

Newman JH, et al. *Increased prevalence of EPAS1 variant in cattle with high-altitude pulmonary hypertension*. Nat Commun. 2015 Apr 15;6:6863. doi: 10.1038/ncomms7863.

Investigadores de la Universidad de Utah descubren patrones de anomalías de ADN que predicen la evolución de un tumor de ovario mejor que el estadio del tumor.

Sankaranarayanan P, et al. *Tensor GSVD of Patient- and Platform-Matched Tumor and Normal DNA Copy-Number Profiles Uncovers Chromosome Arm-Wide Patterns of Tumor-Exclusive Platform-Consistent Alterations Encoding for Cell Transformation and Predicting Ovarian Cancer Survival*. PLoS One. 2015 Apr 15;10(4):e0121396. doi: 10.1371/journal.pone.0121396.

La secuenciación de exomas en el ámbito clínico.

Lewis R. *Exome sequencing comes to the clinic*. JAMA. 2015 Apr 7;313(13):1301-3. doi: 10.1001/jama.2015.1389.

Un trabajo liderado por la Universidad Pompeu Fabra, combina secuenciación genómica y del ARN de la sangre como estrategia para identificar las causas genéticas de los Trastornos del Espectro Autista (TEA).

Codina-Solà M, et al. *Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders*. Mol Autism. 2015. April 15. Doi: 10.1186/s13229-015-0017-0

Un nuevo método para medir la variabilidad genética dentro de un tumor que podría ayudar a identificar pacientes con cáncer resistentes a terapia.

Mroz EA, et al. *Intra-tumor genetic heterogeneity and mortality in head and neck cancer: analysis of data from the Cancer Genome Atlas*. PLoS Med. 2015 Feb 10;12(2):e1001786. doi: 10.1371/journal.pmed.1001786.

Genes implicados en niveles de lípidos elevados en plasma o en inflamación podrían aumentar el riesgo a desarrollar Alzheimer, según un estudio de la Universidad de California San Diego.

Desikan RS, et al. *Polygenic Overlap Between C-Reactive Protein, Plasma Lipids and Alzheimer's Disease*. Circulation. 2015 Apr 10. pii: CIRCULATIONAHA.115.015489.

Un sistema de clasificación de variantes somáticas

identificadas en cáncer en función de su relevancia clínica.

Sukhai MA, et al. *A classification system for clinical relevance of somatic variants identified in molecular profiling of cancer*. Genet Med. 2015 Apr 16. doi: 10.1038/gim.2015.47.

Diferentes tumores comparten el momento de aparición de algunas mutaciones.

McGranahan N, et al. *Clonal status of actionable driver events and the timing of mutational processes in cancer evolution*. Sci Transl Med. 2015 Apr 15;7(283):283ra54. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa1408.

Congresos

**XXVIII Congreso Nacional de Genética Humana—
AEGH y XXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Genética Clínica y Dismorfología**

Entidad organizadora: Asociación Española de Genética Humana

Localización: Palma de Mallorca

Duración y fechas: 13-15 Mayo, 2015

Información: <http://www.geyseco.es/aegh2015/>